

FACULDADE DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Análise da variabilidade da frequência cardíaca usando métodos não lineares

Hugo Alexandre de Oliveira Machado



Mestrado Integrado em Engenharia Informática e Computação

Orientadores: Miguel Velhote Correia

Co-orientador: Argentina Leite

20 de Julho de 2018

Análise da variabilidade da frequência cardíaca usando métodos não lineares

Hugo Alexandre de Oliveira Machado

Mestrado Integrado em Engenharia Informática e Computação

Aprovado em provas públicas pelo Júri:

Presidente: Jorge Manuel Gomes Barbosa

Arguente: Hernâni Manuel da Silva Lobo Maia Gonçalves

Vogal: Miguel Fernando Paiva Velhote Correia

20 de Julho de 2018

Resumo

O bom funcionamento do corpo humano é assegurado pela boa interação e bom funcionamento de vários sistemas interdependentes como o sistema cardiovascular. O desempenho do sistema cardiovascular humano (SCV) é facilmente condicionado pelo funcionamento de outros sistemas, como o sistema nervoso autónomo (SNA), bem como por inúmeros fatores como a idade, hábitos desportivos, hábitos tabagísticos, entre outros. É possível observar as alterações, causadas por estes fatores no SCV, através do estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O estudo da VFC tem vindo a crescer de forma a possibilitar uma regulação mais eficaz da mesma para que seja mais fácil a identificação e o controlo de doenças cardiovasculares, doenças essas que têm afetado a população mundial em larga escala. O estudo da VFC é uma medida simples e não-invasiva de descrever e compreender as variações temporais entre intervalos cardíacos consecutivos. Primeiramente este estudo era feito através de métodos lineares. Contudo, a utilização destas metodologias apenas permite a análise de parâmetros estacionários. Para complementar o estudo da VFC e na necessidade de compreender o comportamento de parâmetros de carácter dinâmico (como por exemplo a entropia) têm surgido algumas propostas utilizando métodos não lineares.

O estudo da análise da VFC pode e deverá ser feito em diferentes domínios, como no domínio do tempo ou no da frequência. Como referido, o seu estudo é complexo, envolvendo um número enorme de parâmetros com influência direta na alteração da frequência do batimento cardíaco. Mudanças na VFC normal de um indivíduo, constituem um indicador de possíveis alterações na saúde do mesmo. O propósito deste trabalho passa por demonstrar a pertinência das metodologias não lineares face às metodologias tradicionais ou lineares, como ferramenta de apoio à análise do estudo da VFC. Para isso procedeu-se à aplicação de métodos não lineares (Detrended Fluctuation Analysis (DFA) e o estudo da entropia) em registos de indivíduos normais e doentes. Posteriormente procedeu-se à comparação de resultados face aos métodos tradicionais.

Abstract

The good functioning of the human body is ensured by the good interaction and functioning of several interdependent systems such as the cardiovascular system. The performance of the human cardiovascular system (MCS) is easily affected by the functioning of other systems, such as the autonomic nervous system (ANS), as well as by innumerable factors such as age, sports habits, smoking habits, among others. It is possible to observe the changes, caused by these factors, in the SCV, through the study of heart rate variability (HRV). The study of HRV has been growing in order to make it more effective to regulate it so that it is easier to identify and control cardiovascular diseases, which have affected the world population on a large scale. The study of HRV is a simple and noninvasive measure of describing and understanding the temporal variations between consecutive cardiac intervals. First, this kind of studies were done by using linear methods. However, the use of these methodologies only allows the analysis of stationary parameters. To complement the study of HRV, in addition with the need to understand the behavior of dynamic parameters (such as entropy), some proposals have appeared using non-linear methods.

The study of HRV analysis can and should be done in different domains, such as time domain or frequency domain. As mentioned, its study is complex, involving an enormous number of parameters with a direct influence on the alteration of the heart rate frequency. Changes in the normal HRV of an individual, are an indicator of possible changes in the health of the individual. The purpose of this work is to demonstrate the relevance of non linear methodologies to traditional or linear methodologies, as a tool to support the analysis of the HRV study. For that, non-linear methods (Detrended Fluctuation Analysis (DFA) and entropy study) were used in registries of normal and diseased individuals. Subsequently, the results were compared with traditional methods.

Agradecimentos

Agradeço aos meus orientadores Professor Miguel Velhote Correia e Professora Argentina Leite, por toda a atenção dispensada no decorrer da elaboração do trabalho e transmissão de conhecimentos, indispensável à realização do mesmo.

Agradeço ao João Pereira, pela amizade e companheirismo ao longo do meu percurso académico.

Agradeço ao João Almeida, pela amizade, pela inspiração e pelo entusiasmo que me transmite na área de Engenharia Informática.

Agradeço à Noiala, pelo carinho, pelo amor, pela motivação e por toda força que me deu ao longo de toda a elaboração da dissertação.

Agradeço à minha família. Aos meus pais, irmão e primo André pelo incentivo, apoio, e presença incondicional na minha vida.

Hugo Machado

“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?”

Fernando Pessoa

Conteúdo

1	Introdução	1
1.1	Contexto/Enquadramento	1
1.2	Motivação e Objetivos	2
2	Métodos de Análise da VFC	3
2.1	Introdução	3
2.2	Métodos tradicionais	6
2.2.1	Domínio do tempo	6
2.2.2	Domínio da frequência	7
2.3	Métodos Não Lineares	10
2.3.1	Introdução	10
2.3.2	<i>Detrended Fluctuation Analysis</i> (DFA)	10
2.3.3	Entropia Aproximada	12
2.4	Considerações Finais do Capítulo	14
3	Aplicação das Metodologias	15
3.1	Características das bases de dados utilizadas	15
3.2	Considerações durante a aplicação das metodologias	16
3.3	Exemplos da aplicação das metodologias abordadas no trabalho em indivíduos Normais e Doentes	19
3.4	Comparações entre grupos de estudo	25
3.5	Resultados Globais	36
4	Conclusões e Trabalho Futuro	41
4.1	Trabalho Futuro	42
	Referências	43
5	Apêndice	45

CONTEÚDO

Lista de Figuras

2.1	Exemplo do resultado de um ECG.	4
2.2	Tacograma de um individuo saudável de aproximadamente 24h com 101615 batimentos.	5
2.3	(a) Tacograma parcial de 1024 batimentos do individuo 17052 da base de dados de individuos saudáveis <i>Normal 1</i> (b) Estimação espectral de não paramétrica (periodograma) (c) Estimação espectral paramétrica (modelação AR). Distinção entre LF e HF.	9
3.1	Exemplo de um tacograma sem filtragem	17
3.2	Exemplo do mesmo tacograma acima representado após filtragem	17
3.3	Tacograma do individuo saudável 162273 e respetiva representação dos parâmetros obtidos através de métodos lineares: <i>MeanRR</i> , <i>SDRR</i> , <i>pNN50</i> e <i>RMSSD</i>	19
3.4	Tacograma do individuo doente não administrado <i>e012a</i> e respetiva representação dos parâmetros obtidos através de métodos lineares: <i>MeanRR</i> , <i>SDRR</i> , <i>pNN50</i> e <i>RMSSD</i>	20
3.5	Tacograma do individuo saudável 162273 e respetiva representação dos parâmetros obtidos através das Metodologias AR e Entropia aproxima: <i>LF</i> , <i>HF</i> e <i>ApEn</i>	21
3.6	Tacograma do individuo doente não administrado <i>e012a</i> e respetiva representação dos parâmetros obtidos através das Metodologias AR e Entropia aproxima: α_{LF} , α_{HF} e <i>ApEn</i>	22
3.7	Tacograma do individuo saudável 162273 e respetiva representação dos parâmetros obtidos através do método DFA: α_{LF} , α_{HF} , α	23
3.8	Tacograma do individuo doente não administrado <i>e012a</i> e respetiva representação dos parâmetros obtidos através do método DFA: α_{LF} , α_{HF} , α	24
3.9	Normal 1 vs Normal 2	26
3.10	Normal 2 vs Doentes Não Administrados	29
3.11	Doentes Administrados vs Doentes Não Administrados	32
3.13	Diagrama de caixas: <i>MeanRR</i> e <i>SDRR</i>	36
3.14	Diagrama de caixas: <i>pNN50</i> e <i>RMSSD</i>	37
3.15	Diagrama de caixas : Parâmetros LF , HF , (<i>ApEn</i>).	38
3.16	Diagrama de caixas: α , α_{LF} , α_{HF}	39
5.1	Diagrama de caixas: α para o grupo <i>Normal2</i>	45
5.2	Diagrama de caixas: α para o grupo de <i>Doentes Não Administrados</i>	46
5.3	Diagrama de caixas: α para o grupo de <i>Doentes Administrados</i>	46
5.4	Diagrama de caixas: <i>ApEn</i> para o grupo <i>Normal2</i>	47
5.5	Diagrama de caixas: <i>ApEn</i> para o grupo de <i>Doentes Não Administrados</i>	47

LISTA DE FIGURAS

5.6	Diagrama de caixas: <i>ApEn</i> para o grupo <i>Doentes Administrados</i>	48
-----	---	----

Lista de Tabelas

2.1	Valores de intervalos de escala normalmente usados na literatura	11
3.1	Características dos indivíduos das bases de dados utilizadas	16
3.2	Comparação de resultados entre o grupo Normal 1 e Normal 2	25
3.3	Comparação de resultados entre o grupo Normal 2 e o grupo de Doentes Não Administrados	28
3.4	Comparação de resultados entre o grupo de Doentes Não Administrados e de Doentes Administrados	31
3.5	Comparação de resultados entre o grupo Normal 2 e o grupo de Doentes Administrados	34

LISTA DE TABELAS

Abreviaturas e Símbolos

ApEN	Entropia Aproximada
DFA	Detrended Fluctuation Analysis
ECG	Electrocardiograma
FEUP	Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto
FFT	Fast Fourier Transform
HF	High Frequency
HRV	Heart Rate Variability
INESC TEC	Instituto de Engenharia de Sistemas e Computadores Tecnologia e Ciência
LF	Low Frequency
NN	Normal-to-Normal Intervals
OMS	Organização Mundial da Saúde
PSD	Power Spectral Density
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
SNC	Sistema Nervoso Central
TINN	Triangular Interpolation of NN Intervals
ULF	Ultra Low Frequency
VFC	Variação da Frequência Cardíaca
VLF	Very Low Frequency

Capítulo 1

Introdução

1.1 Contexto/Enquadramento

Este trabalho contextualiza-se no domínio da cardiologia associada à área da matemática e da informática. Apesar das recentes campanhas de promoção de um estilo de vida saudável com o intuito de combater os fatores de risco das doenças cardiovasculares como o excesso de peso, consumo excessivo de álcool, sedentarismo, as doenças cardiovasculares, segundo dados apresentados pela OMS a 27 de Setembro de 2017, continuam a ser a maior causa de morte em todo o mundo [Org17]. Uma elevada percentagem dessas mortes acontecem devido a uma falta de controlo e de monitorização da pressão arterial por parte de cada ser humano. Todos esses fatores de risco para as doenças cardiovasculares têm influência, direta ou indireta, na frequência cardíaca, fazendo que esta se distancie daquilo que é a frequência cardíaca normal de um indivíduo saudável. Um dos sistemas com maior peso na variação da frequência cardíaca (VFC) humana é o sistema nervoso. O sistema nervoso tenta compensar a presença ou a inexistência de variáveis que afetam a frequência cardíaca. Por exemplo no caso de uma elevada pressão arterial, o sistema nervoso estimula e providencia a dilatação dos vasos sanguíneos, baixando o ritmo cardíaco. Danos no sistema nervoso podem impedir estímulos necessários para um melhor controlo da frequência cardíaca, reduzindo a sua variação, podendo resultar em perturbações no sistema cardiovascular humano (SCV).

1.2 Motivação e Objetivos

A possibilidade de reduzir, ainda que de forma indireta, o número de mortes por doenças cardiovasculares, ou a possibilidade de uma melhor monitorização de uma patologia é um enorme fator de motivação para a realização deste trabalho. A descoberta de parâmetros que tenham influência na VFC do ser humano, associada à aplicação de métodos para o seu estudo, ajudará num controlo mais eficaz da frequência cardíaca ajudando na prevenção e monitorização de doenças cardiovasculares e consequentemente numa redução do número de mortes resultantes deste tipo de doenças. Para além da descoberta de novos parâmetros, a percepção de que método se enquadra melhor para uma dada patologia, ajudará na eficácia da monitorização de doentes afetados por tal patologia. Assim sendo, o principal objetivo deste trabalho passa pela aplicação de métodos não lineares para a compreensão parâmetros de caracterização da VFC.

Capítulo 2

Métodos de Análise da VFC

2.1 Introdução

O ser humano é composto por um conjunto de sistemas que interagem entre si em prol de regularizar e de proporcionar o bom funcionamento do corpo humano. Um desses sistemas é o sistema cardiovascular (SCV). O SVC é um sistema com um elevado grau de importância na manutenção e na qualidade da vida humana. Este sistema é responsável pela circulação do sangue, transportando até todas as células, oxigénio e nutrientes fulcrais para a preservação da vida nas mesmas. O principal órgão deste sistema é o coração que tem como principal função o bombeamento de sangue, através de vasos sanguíneos, para todo corpo. Cada batimento cardíaco é nada mais nada menos que um movimento de contração do coração (sístole) onde é bombeado o sangue para o corpo. Entre cada batimento cardíaco o coração relaxa (diástole), enchendo-se de sangue para que possa bombear de novo o sangue para todo o corpo.

Nos dias de hoje, a forma mais utilizada para registar a atividade cardíaca de indivíduo é através da realização de um eletrocardiograma (ECG), um exame normalmente utilizado para uso clínico sendo um meio de diagnóstico de baixo custo onde através dele é registado o sinal da VFC.

O resultado de um ECG, é um registo de Holter, onde fica anotado o ritmo cardíaco do paciente ao longo da realização do exame. É através destes registos que começa o estudo da frequência cardíaca e da sua variação.

Métodos de Análise da VFC

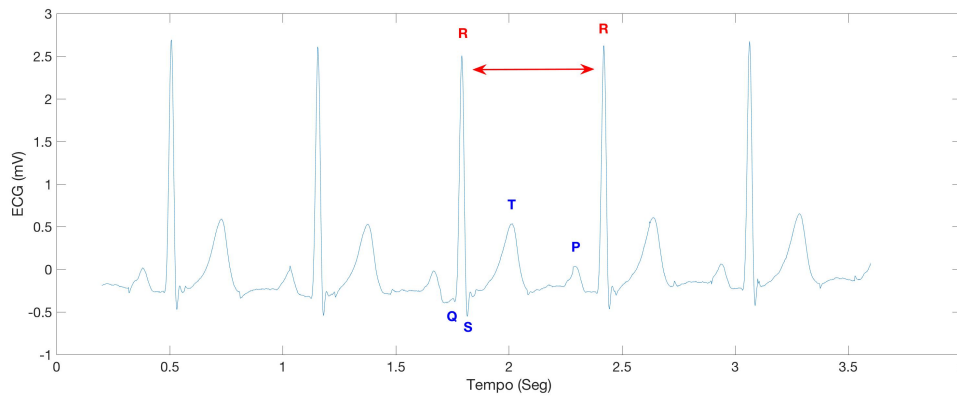


Figura 2.1: Exemplo do resultado de um ECG.

O sinal da VFC de um indivíduo é uma série temporal onde estão registrados um conjunto de intervalos sucessivos de batimentos cardíacos. Cada intervalo registrado pelo ECG é caracterizado por ter uma onda P, um complexo QRS e uma onda T. (figura 2.1.) Para o cálculo da frequência cardíaca e para a caracterização da VFC, a medida mais usada é o intervalo temporal dois picos sucessivos de potência elétrica gerada pelo coração, intervalo RR.

A obtenção destes intervalos RR era inicialmente feita manualmente através dos registros obtidos diretamente do ECG. Nos dias que correm o registro destes intervalos pode ser feito computacionalmente, em ambos os casos o seu registro está sujeito a erros de medição, pelo que a primeira fase do estudo de registros Holter passará pela filtração de intervalos considerados irrealistas.

Intervalos mais longos estão diretamente associados a uma frequência cardíaca mais baixa. A frequência cardíaca tende a variar de acordo com vários fatores. Por exemplo, durante o exercício físico, onde a necessidade de levar uma elevada quantidade de oxigénio aos músculos é grande, a frequência cardíaca tende a aumentar, como resposta a essa necessidade, para que o transporte de oxigénio seja acelerado. Já durante o período do sono, onde a atividade física do corpo humano é mais baixa, a frequência cardíaca diminui.

Assim como a atividade física tem influência direta na VFC, outros fatores como a idade, o sexo, temperatura, entre muitos outros também induzem alterações na frequência cardíaca.

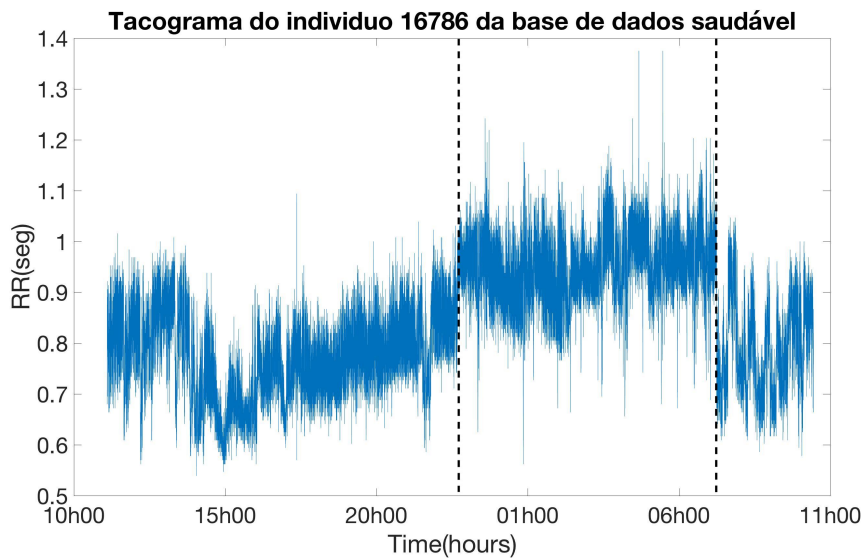


Figura 2.2: Tacograma de um indivíduo saudável de aproximadamente 24h com 101615 batimentos.

Na figura 2.2 está representado um tacograma de um registo longo (aproximadamente 24h), apresentando a sequência dos intervalos RR em função do tempo. O período entre os limites representados a tracejado refere-se ao período sono. Nele podemos observar um aumento significativo da duração de cada intervalo RR, ou seja a uma diminuição da frequência cardíaca.

Inicialmente o estudo da VFC era efetuado através da aplicação de metodologias lineares em séries retiradas de registos de Holter obtidos através da realização de um ECG. [GJ80]

A utilização destes métodos não contempla alguns aspetos clinicamente relevantes. Devido à natureza estacionária dos métodos lineares, a prática destes métodos é insuficiente para o estudo de fatores dinâmicos presentes em diversas situações clínicas como por exemplo uma situação de hipóxia no nascimento de um feto, onde a sua previsão antecipada poderá evitar alguns males maiores na vida do bebé. Para que tais situações sejam passíveis de analisar e de prever, mais recentemente tem se estudado e aplicado metodologias não lineares em registos de Holter para um estudo dinâmico da VFC. A aplicação deste tipo de métodos pode ser feita quer como apoio aos métodos lineares quer isoladamente [LSR13a] [EWA⁺03]. Durante este capítulo serão abordadas as diferentes metodologias usadas no estudo da caracterização da VFC, desde os métodos lineares ou métodos tradicionais aos métodos não lineares.

2.2 Métodos tradicionais

2.2.1 Domínio do tempo

Os métodos tradicionais lineares no domínio do tempo são os métodos de estudo da VFC de mais simples aplicação. Podem ser divididos em métodos estatísticos e geométricos [Tas96]. Através destes métodos é possível determinar a frequência cardíaca e intervalos RR a qualquer instante. No estudo de métodos lineares no domínio do tempo é possível determinar um conjunto elevado de variáveis a estudar, entre elas a diferença entre o mais longo intervalo RR e o mais curto, a diferença entre a frequência cardíaca registada durante a noite e registada durante o dia, a média da diferença entre todos os intervalos RR, entre outros.

Métodos estatísticos

Através do uso destes métodos é possível distinguir dois tipos de variáveis. Variáveis diretamente medidas dos intervalos NN e variáveis retiradas através da diferença de intervalos RR. Alguns exemplos das variáveis mais usadas na aplicação de métodos estatísticos [Tas96] são:

SDNN - Desvio padrão entre intervalos RR normais (ms);

SDANN - Desvio padrão entre as médias de intervalos RR normais calculados em períodos curtos, normalmente 5 minutos. (ms);

SDNN index ou SDNNIDX - Média dos desvios padrão de todos os segmentos de 5 minutos de intervalos RR normais num registo de 24h.

RMSSD - Raiz quadrada da média das diferenças, ao quadrado, entre intervalos RR normais (ms) normalmente calculada em registos longos (24h);

NN50 - Número de diferenças de intervalos RR normais sucessivos superiores a 50 ms;

pNN50 - Percentagem entre o NN50 e o número total de intervalos RR normais.

SDNN, SDANN e SDNN index são variáveis que são diretamente retiradas dos intervalos NN. Já as variáveis RMSSD, NN50 e pNN50 são variáveis retiradas das diferenças de intervalos RR, sendo que a RMSSD tem melhores propriedades estatísticas do que a NN50 e pNN50.

A comparação de metodologias no domínio do tempo deve ser feita em registo de tempo semelhantes.

Métodos geométricos

É possível converter alguns dados retirados de registos de holter, como a densidade de uma amostra de intervalos NN, num padrão geométrico. Posteriormente para comparação de resultados de duas séries diferentes são comparadas as duas formas geométricas resultantes da aplicação do método geométrico. Aplicação destes métodos deverá ser restrita a registo longos, normalmente de 24h para que seja garantido um número suficiente de intervalos NN para construir a forma geométrica. A vantagem de métodos deste tipo prende-se com o baixo nível de rigor exigido na qualidade analítica do registo de intervalos RR. Dois exemplos de variáveis calculadas na aplicação de métodos geométricos são:

HRV triangular index - integral da densidade da distribuição (número total de intervalos NN) a dividir pela densidade máxima. Usando intervalos RR normais numa escala discreta (caixas temporais de 7,8215ms) representa razão entre o número total de intervalos NN sobre o número de intervalos NN presentes no modelo.;

TINN - largura da base da distribuição como base do triângulo. Ambas (HRV triangular index e TINN) são influenciadas por altas e baixas frequências.

2.2.2 Domínio da frequência

2.2.2.1 Introdução

O Sistema Nervoso Autónomo (SNA) funciona como meio de controlo da frequência cardíaca. Este está dividido em duas áreas antagónicas entre si, o Sistema Nervoso Simpático e o Sistema Nervoso Parassimpático.

Sistema Nervoso Simpático (SNS): Responsável por aumentar a atividade cardíaca através de impulsos nervosos emitidos pelo Nodo Sinoatrial. Este sistema entra em ação quando é necessário aumentar a frequência cardíaca, nomeadamente em situações de exercício físico.

Sistema Nervoso Parassimpático (SNP): A estimulação parassimpática diminui a frequência dos batimentos cardíacos. Tem a capacidade de retardar os impulsos emitidos pelo nodo Atrio-ventricular, aumentando o espaço de tempo entre as contrações atrial e ventricular. Logo, a estimulação parassimpática diminui todas as atividades cardíacas. Este sistema entra em ação na necessidade de diminuir a frequência cardíaca, nomeadamente em situações de repouso ou durante o período do sono.

Os estímulos recebidos pelo SNA que seguidamente condicionam e regulam a frequência cardíaca podem ser de diferentes naturezas, intrínsecos ao estado emocional do homem ou a fatores do meio que o rodeiam. O estudo da VFC no domínio da frequência surge no interesse de perceber de que maneira é que diferentes estímulos condicionam a frequência cardíaca.

Um dos requisitos mais complicados de obter é a estacionariedade durante a obtenção dos registos de holter, quanto mais longo for o registo mais difícil é garantir um grau de estacionariedade satisfatório para a aplicação de métodos neste domínio. A sensibilidade do espectro em relação a *outliers* na medição dos intervalos RR, é grande, afetando negativamente o resultado obtido.

O espectro do sinal de HRV é geralmente calculado a partir do tacograma de intervalos RR ou através da interpolação do sinal da VFC, obtendo assim um sinal contínuo em função do tempo.

No domínio da frequência é normalmente feita a distinção entre dois tipos de métodos, paramétricos e não paramétricos.[Tas96] Estes métodos são utilizados para distinguir as diversas componentes de frequência que estão presentes num registo.

2.2.2.2 Componentes espectrais

No estudo da VFC no domínio da frequência em registos de tempo curtos é normalmente feita a distinção da mesma, em 3 componentes espectrais: HF, LF, VLF, alta frequência, baixa frequência e muito baixa frequência, respetivamente. Aquando do estudo da VFC no domínio

da frequência em registos longos é possível distinguir mais uma componente do que as que são possível distinguir em registos curtos. Essa componente é a ULF, componente de ultra baixa frequência. O estudo da VLF deverá ser evitado quando estamos a analisar um registo curto de tempo. HF, LF e VLF são normalmente medidas em valores absolutos (ms²) .

Em baixo estão representadas as gamas de valores de cada componente de frequência. [Tas96] [VPH⁺09]

HF - 0,15 a 0,40 Hz - Normalmente influenciada pelo SNP;

LF - 0,04 a 0,15 Hz- Normalmente influenciada pelo SNS;

VLF - 0,003 a 0,04 Hz;

ULF - 0,0001 a 0,003 Hz;

A razão entre LF e HF representa um indicador da predominância do sistema nervoso simpático sobre o sistema nervoso parassimpático ou vice-versa, pois como já foi referido, ambos os sistemas refletem-se mais numa gama de frequências do que na outra, no caso do SNS, baixas frequências (LF), no caso do SNP, altas frequências (HF).

2.2.2.3 Métodos paramétricos

A aplicação de métodos paramétricos deve incluir o modelo utilizado, o número de amostras usadas, a frequência central de cada componente espectral (LF e HF) e o número de parâmetros utilizados para o modelo utilizado. Os métodos paramétricos trazem algumas vantagens no estudo da VFC, são elas: A facilidade de distinção das diferentes componentes espectrais independentemente das faixas de frequência selecionadas para o modelo; A fácil distinção de componentes de alta ou baixa frequência; a frequência central de componente, graças a um pós processamento fácil do espectro através de um cálculo automático; a obtenção de uma estimativa precisa do Power Spectral Density (PSD) mesmo que o método seja aplicado através de um número pequeno de amostras, supondo que o sinal se mantém estacionário.

A maior desvantagem destes métodos é a necessidade de confirmar a aptidão do modelo bem como a sua complexidade.

2.2.2.4 Métodos não paramétricos

A aplicação de métodos não paramétricos deve incluir a fórmula e a frequência de amostragem na interpolação da série RR, o número de amostras usadas para o cálculo do espectro e o tamanho da janela utilizada.

A vantagem principal dos métodos não paramétricos é a sua rápida velocidade de processamento devido à simplicidade do algoritmo utilizado (transformada rápida de Fourier (FFT)). Este algoritmo é normalmente utilizado devido à sua fácil implementação assim como a sua simplicidade na apresentação gráfica. A finalidade deste algoritmo prende-se com a necessidade de obter uma estimativa da potência espectral da VFC durante as diferentes fases da aplicação, permitindo uma comparação de resultados em relação às diferentes fases.

Métodos de Análise da VFC

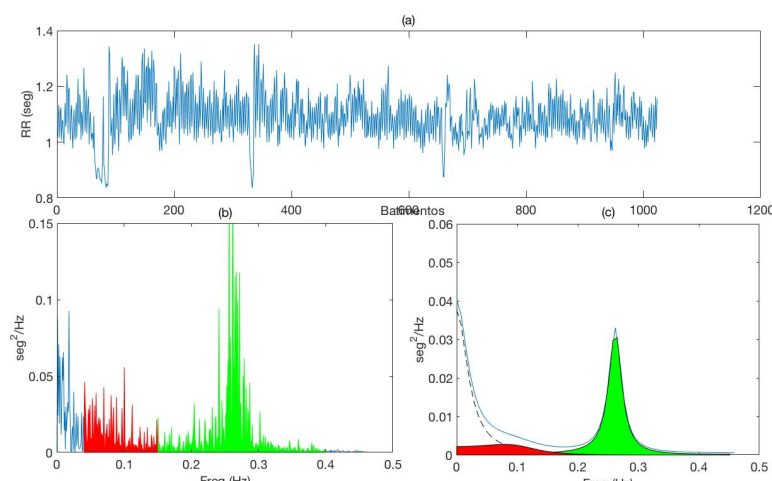


Figura 2.3: **(a)** Tacograma parcial de 1024 batimentos do indivíduo 17052 da base de dados de indivíduos saudáveis *Normal 1* **(b)** Estimação espectral de não paramétrica (periodograma) **(c)** Estimação espectral paramétrica (modelação AR). Distinção entre LF e HF.

Na figura 2.3 está representado um tacograma de 1024 batimentos, bem como a sua estimação através do método não paramétrico, periodograma e a sua estimação paramétrica através da modelação AR.

Ambos os métodos deve ser apresentado:

- Para registos curtos (5min) : A variância dos intervalos RR no tempo analisado, as componentes VLF, LF, HF e a razão entre LF e HF. As componentes HF e LF devem também aparecer em unidades normalizadas

Para os métodos não paramétricos em registos curtos deve ainda ser apresentada a razão entre LF e HF.

Para proceder a normalização das unidades das componentes LF e HF, segue-se a seguinte fórmula:

- LF : $(LF / (\text{potência total} - VLF)) \times 100$. - HF : $(HF / (\text{potência total} - VLF)) \times 100$.

- Para registos longos (24h): A variância entre todos intervalos RR, as componentes ULF, VLF, LF e HF e 'α' que representa o declive do resultado da interpolação linear do espectro representado numa escala log/log.

2.3 Métodos Não Lineares

2.3.1 Introdução

Sendo os sistemas presentes no corpo humano, como o sistema cardiovascular, de natureza dinâmica, a utilização de métodos lineares para a caracterização destes tem bastantes limitações. O carácter não linear associado à VFC é determinado e influenciado por inúmeras interações desde interações electrofisiológicas ou hemodinâmicas a variáveis do sistema nervoso autónomo e central ou simplesmente a fatores humorais. O estudo da VFC através de métodos não lineares tem vindo a emergir. A aplicação de metodologias deste foro na VFC busca a obtenção de novos parâmetros de caracterização da mesma, cuja a análise não seria possível empregando apenas metodologias tradicionais.

Os métodos não lineares podem ser aplicados a registos curtos (normalmente 5 min) ou longos (24h). O mínimo de intervalos RR recomendados para a analisar e aplicar métodos não lineares é de 256 [Tas96], por isso a aplicação destes métodos é normalmente feita em registos longos. Alguns autores como Brown e Brown [BJ07] descartam os primeiros instantes dos registos efetuados nos seus estudos devido à falta de estabilidade do sistema nesses mesmos instantes onde normalmente ocorrem muitas oscilações.

Várias propostas têm surgido nos últimos anos utilizando indicadores não lineares, seja como extensão de métodos tradicionais utilizando parâmetros de carácter não estacionário [CEF⁺07], seja como extensões a métodos não lineares já abordados na literatura [LSR13b]. A empregabilidade de métodos não lineares não descarta a necessidade da aplicação dos métodos tradicionais, quer no domínio do tempo quer no domínio da frequência.

Neste capítulo serão abordados alguns métodos não lineares já consolidados na literatura, nomeadamente o *DFA* e a *Entropia Aproximada*.

2.3.2 Detrended Fluctuation Analysis (DFA)

2.3.2.1 Introdução

O método DFA foi desenvolvido por Peng et al. [PHSG95] em 1995, com o intuito de caracterizar flutuações em escalas de dimensões distintas. Este método permite qualificar a ocorrência, ou não, de correlação sobre escalas temporais utilizando expoentes de escala.

2.3.2.2 Método

Para o cálculo dos expoentes de escala aplicando o método DFA, segue-se o seguinte encadeamento de passos [PHSG95]:

1- Primeiramente é calculado $y(k)$ através da seguinte fórmula:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [B(i) - \bar{B}], k = 1, \dots, N. \quad (2.1)$$

Onde $B(i)$ representa o intervalo número i da série total e \bar{B} representa a média total dos intervalos;

2- De seguida é dividida a série $y(i)$ em janelas de igual dimensão n ;

3- Posteriormente, para cada bloco de dimensão n , calcula-se a tendência desse bloco, ajustando uma reta pelo método dos mínimos quadrados. A coordenada em y da reta ajustada é representada por $y_n(k)$;

4- Retifica-se a série integrada, $y(k)$, subtraindo a tendência local, $y_n(k)$, de cada bloco e determina-se a raiz quadrada da média dos quadrados dos desvios:

$$F(k) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}. \quad (2.2)$$

5- Repetir os passos de 2 a 4 para várias escalas de tempo diferentes (n). Na tabela 2.1 estão representados alguns valores de escalas de tempo, habitualmente usadas na literatura.

6- Por fim para calcular o expoente de escala, α , calcula-se o declive da reta ajustada do $\log_{10} F(n)$ em função de $\log_{10} n$.

Valores de intervalos de escala normalmente usados na literatura			
Tamanho da série	Expoentes	Escalas de tempo	Referências
2h (aprox. 8192 batimentos)	α_1^{Peng}	$4 \leq n \leq 16$	[PHSG95]
	α_2^{Peng}	$16 \leq n \leq 64$	[PHSG95]
	α_1^{Pikk}	$4 \leq n \leq 11$	[PMS ⁺ 99]
	α_2^{Pikk}	$n > 11$	[PMS ⁺ 99]
	α_2^{Leite}	$64 \leq n \leq 1024$	[LRS ⁺ 07]
10min (aprox. 700 batimentos)	α_1^{Penzel}	$10 \leq n \leq 40$	[PKG ⁺ 03]
	α_2^{Penzel}	$70 \leq n \leq 300$	[PKG ⁺ 03]

Tabela 2.1: Valores de intervalos de escala normalmente usados na literatura

Um α maior que 0,5 e menor que ou igual a 1,0 indica correlações de lei de potência de longo alcance persistentes, de modo que um intervalo RR grande (comparado à média) é mais provável de ser seguido por intervalo grande e vice-versa. Em contraste, $0 < \alpha < 0,5$ indica um tipo diferente de correlação, de modo que os valores grandes e pequenos da série temporal são mais propensos a se alternar. Um caso especial de $\alpha = 1$ corresponde a um ruído $1/f$.

Para $\alpha = 1$, correlações existem, mas não do mesmo género; para $\alpha = 1,5$ indica ruído *Brown*, a integração do ruído branco.

O expoente α também pode ser visto como um indicador que descreve a "rugosidade" da série temporal original: quanto maior o valor de α , mais suave é a série temporal. Neste contexto, o

ruído *1/f* pode ser interpretado como um "compromisso" entre a imprevisibilidade completa do ruído branco ("paisagem" muito dura) e a "paisagem" muito suave do ruído *browniano*. [PHSG95]

Em comparação com métodos tradicionais o DFA [PHSG95]:

- Permite a detecção de correlações de longo alcance em séries temporais não estacionárias.
- Pode ser aplicado em registos longos e não estacionários.
- Divide o registo total de intervalos em caixas temporais.
- Procura evitar a detecção de espúria que a partida seriam relações de longo alcance quando na verdade são um artefacto de uma não estacionaridade.

2.3.3 Entropia Aproximada

2.3.3.1 Introdução

A entropia está diretamente associada à quantidade de informação contida numa mensagem. Shannon [Sha48] estabeleceu uma definição à entropia com um exemplo. Imaginemos que temos uma fonte de mensagens com n mensagens possíveis cada uma delas com uma probabilidade associada. Assim a entropia associada a uma mensagem seria o simétrico do logaritmo de base dois da probabilidade associada a essa mensagem. Ou seja uma mensagem com uma elevada probabilidade terá uma entropia reduzida. Por exemplo uma mensagem como "Bom dia" tem uma probabilidade alta de ser enviada, mas está associada a uma baixa entropia pois contém pouca informação. Já a mensagem "Enfarte" tem uma probabilidade mais reduzida de ser enviada, mas como contém bastante informação tem uma entropia elevada.

Assim podemos associar o estudo da entropia com o estudo da VFC. Registos de uma pessoa saudável à partida terão uma VFC maior, pois a sua adaptação será maior o que resultará num registo menos regular e não repetitivo, ou seja a entropia associada ao seu registo será alta pois através dele podemos obter uma quantidade elevada de informação. Já ao estudar o registo do indivíduo doente, onde a sua VFC seja baixa, apesar da mudanças de fatores e de circunstâncias, a sua frequência cardíaca pouco vai variar, ficando mais difícil retirar conclusões através do registo do seu ECG, estando portanto associado a uma entropia baixa pois o seu registo contém pouca informação.

O estudo da entropia começou por ser feito no ramo da termodinâmica por *Nicholas Sadi Carnot*. Mais tarde *Lord Kelvin*, complementou os estudos e pesquisas de *Carnot* sobre a entropia como uma medida de irreversibilidade de processos. Em 1865, *Rudolf Clausius* foi o primeiro a utilizar o termo *Entropia*, definindo-a como uma medida da quantidade de energia térmica que não pode ser revertida em energia mecânica, a uma determinada temperatura. *Boltzman e Gibbs* afirmam que o valor da entropia está diretamente associado à probabilidade de um evento acontecer num dado sistema. Mais tarde, surge a entropia de *Kolmogorov-Sinai* (KS), [GP83] para obter a taxa de informação contida num sistema ao longo do tempo. A entropia KS não pode ser calculada para séries temporais curtas, assim sendo surgiram algumas alternativas à entropia de KS, entre

elas a entropia aproximada, (*ApEn*), uma adaptação da entropia KS publicada por *Pincus* [PGE91] [Pin91].

A *ApEn* calcula a probabilidade logarítmica de comparando padrões semelhantes de tamanho m , que percentagem continuará semelhante para $m + 1$. Assim sendo, como já foi referido, probabilidades altas de os padrões continuarem próximos estão associadas a baixos valores de *ApEn*, pois significa que o sinal é regular.

2.3.3.2 Método

Para o cálculo da *Entropia Aproximada (ApEn)*, a partir de uma série temporal, $u(1), u(2), \dots, u(N)$, segue-se o seguinte encadeamento de passos [PGE91]:

1- Definir os parâmetros de entrada, m e r , sendo m , um valor inteiro, representando a dimensão das execuções comparadas, e r , um numero real positivo, para o filtro;

2- Formar a sequencia de vetores $x(1), x(2), \dots, x(N - m + 1)$, definidos por $x(i) = [u(i), \dots, u(i + m - 1)]$;

3 - Posteriormente, usar a sequência $x(1), x(2), \dots, x(N - m + 1)$ para cada $i : 1 \leq i \leq N - m + 1$ para calcular $C_i^m(r)$.

$$C_i^m(r) = \frac{\text{Total}_{x(j)} : d[x(i), x(j)] \leq r}{N - m + 1} \quad (2.3)$$

tal que,

$$d[x(i), x(j)] = \max_{k=1, \dots, m} |x(i + k - 1) - x(j + k - 1)| \quad (2.4)$$

onde $d[x(i), x(j)]$ representa a distância entre $x(i)$ e $x(j)$.

4- Definir :

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r) \quad (2.5)$$

5- Repetir os passos de 2 a 4 para $m + 1$;

6- Após a realização dos passo anteriores, temos que:

$$ApEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} [\phi^m(r) - \phi^{m+1}(r)] \quad (2.6)$$

Sendo que para uma série de tamanho N :

$$ApEn(m, r, N) = [\phi^m(r) - \phi^{m+1}(r)]. \quad (2.7)$$

2.4 Considerações Finais do Capítulo

Existem dois tipos de métodos no que diz respeito ao estudo da VFC. Lineares e não lineares.

Quanto aos métodos lineares podem ser distinguidos quanto ao domínio em que se focam, no domínio do tempo ou no domínio da frequência.

Os métodos lineares no domínio do tempo podem ser métodos estatísticos ou métodos geométricos. Os métodos estatísticos têm como vantagem o facto de poderem ser aplicados em registos temporais curtos. Já os métodos geométricos têm como vantagem o facto de serem um pouco insensíveis a qualidade analítica dos intervalos NN recolhidos, contudo devem ser aplicados com um número elevado de intervalos.

No domínio da frequência podemos distinguir métodos paramétricos de métodos não paramétricos. Os métodos paramétricos são úteis na medida em que é feita a distinção de cada componente espectral (HF, LF, VLF) através da sua frequência central. A principal vantagem dos métodos não paramétricos é a sua rápida velocidade de processamento devido à simplicidade dos algoritmos usados.

Os métodos não lineares são aqueles que trazem mais interesse para o estudo da caracterização da VFC pois apenas através de métodos deste cariz podemos estudar caracterizar sistemas desequilibrados e aperiódicos, como o sistema cardiovascular e estudar a presença de variáveis dinâmicas que têm influência direta na frequência cardíaca.

Dentro dos métodos não lineares foram utilizados no trabalho o método DFA para quantificar a presença de correlação nos registos utilizados e o cálculo da entropia aproximada $ApEn$ para calcular quantificar a regularidade e complexidade dos mesmos registos.

Capítulo 3

Aplicação das Metodologias

3.1 Características das bases de dados utilizadas

Durante este trabalho foram utilizadas 3 bases de dados presentes num banco de dados *online*, *PhysioBank ATM*, [GAG⁺], representando 4 grupos de análise distintos.

Normal 1

Foram utilizados 18 registos de aproximadamente 24h da base de dados, *The MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database*, representando o grupo *Normal 1*, caracterizado por ser composto por indivíduos saudáveis e com uma idade média inferior a 35 anos. Esta base de dados é composta por 13 Mulheres e 5 Homens.

Normal 2

Foram utilizados 12 registos de aproximadamente 24h da base de dados, *Normal Sinus Rhythm RR Interval Database*, representando o grupo *Normal 2*, caracterizado por ser composto por indivíduos saudáveis e com uma idade média superior a 65 anos. Esta base de dados é composta por 7 Mulheres e 5 Homens.

Doente: Doentes Não Administrados ; Doentes Administrados.

Foram utilizados 60 registos da base de dados, *The CAST RR Interval Sub-Study Database*. Nesta base de dados encontram-se registos de aproximadamente 24h de indivíduos que sofreram pelo menos de um enfarte agudo do miocárdio nos dois anos anteriores ao registo. Para além disso, durante a fase de testes, para admissão ou não dos indivíduos em estudo para a base de

dados, foram selecionados apenas aqueles que durante o registo preliminar registaram pelo menos, 6 contrações ventriculares prematuras.

Da base de dados de indivíduos doentes acima mencionada foram criados dois grupos de estudo cada com os mesmos 30 indivíduos, dos quais fazem parte 5 Mulheres com uma média de idades de 65 anos, e 25 Homens com uma média de idades superior a 60 anos. Um grupo de *Doentes Não Administrados* e um grupo com registos desses mesmos 30 indivíduos, mas após lhes serem administrados com '*Encainide*'.

Em baixo está representada um tabela com as características das 3 bases de dados utilizadas.

	Mulheres	Homens	Idade	Idade Mulheres	Idade Homens
Normal 1	13	5	34,33 \pm 8,44	33,77 \pm 9,94	35,8 \pm 7,69
Normal 2	7	5	65,33 \pm 3,89	63,43 \pm 1,81	68 \pm 4,64
Doente	5	25	61,3 \pm 10,89	65 \pm 8,94	60,56 \pm 11,37

Tabela 3.1: Características dos indivíduos das bases de dados utilizadas

3.2 Considerações durante a aplicação das metodologias

Todos os registos utilizados no trabalho são de aproximadamente 24h e apresentam informação acerca da idade e do sexo do indivíduo. Os registos das bases de dados *Normal 1* e *Doente* incluem informação à cerca de hora de início do registo.

Após serem retirados os registos da base de dados, todos eles passaram por uma filtragem para eliminação de *outliers*. Foram definidos como *outliers* todos os intervalos RR de duração superior a 2 segundos. A filtragem passou por substituir os intervalos mal medidos pela média da mediana da vizinhança. Considerou-se como vizinhança os 5 intervalos anteriores e os 5 intervalos seguintes ao *outlier*.

Na figura 3.1 está representado um exemplo tacograma diretamente retirado de umas das bases de dados usadas, já na figura 3.2 está representado o mesmo tacograma mas após a filtragem usada no trabalho.

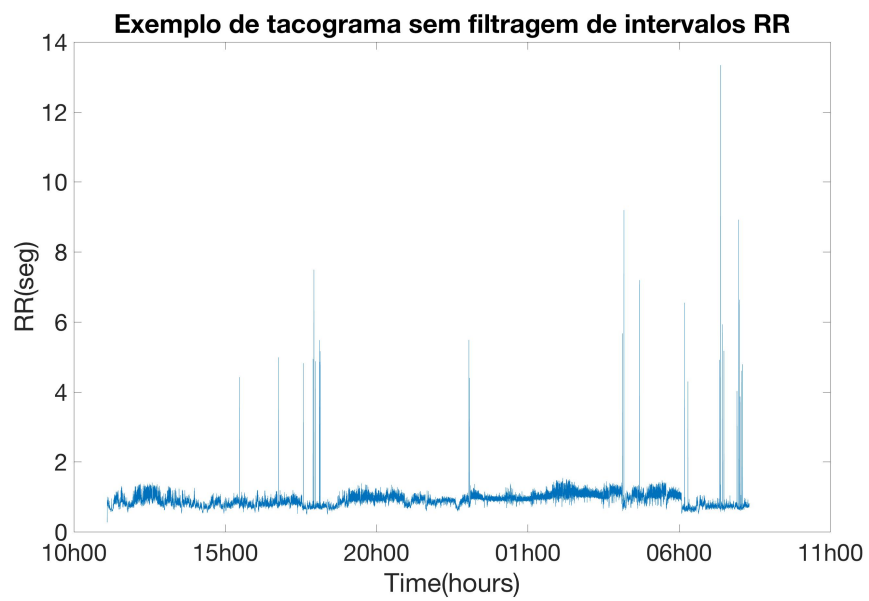


Figura 3.1: Exemplo de um tacograma sem filtragem

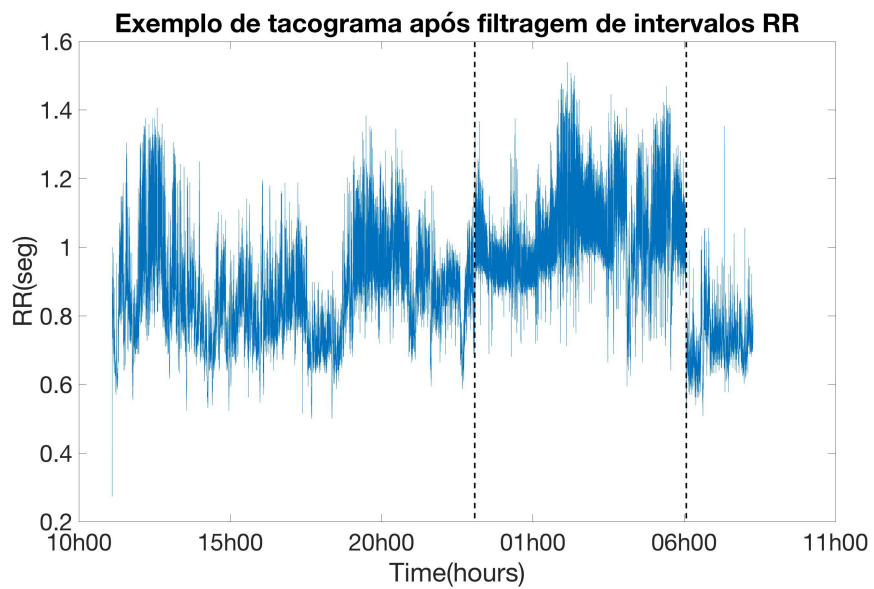


Figura 3.2: Exemplo do mesmo tacograma acima representado após filtragem

Aplicação das Metodologias

A caracterização dos registos foi feita através da aplicação dos métodos lineares e não lineares abordados nos capítulos anteriores, calculando os seguintes parâmetros:

Métodos no domínio do tempo: $MeanRR$, $SDRR$, $pNN50$, $RMSSD$;

Modelação AR: LF , HF ;

DFA: Para a memória curta: α_{LF} com $4 \leq n \leq 11$ e α_{HF} com $12 \leq n \leq 32$. Para a memória longa α com $64 \leq n \leq 1024$;

Entropia Aproximada: $ApEn$ com $m=2$ e $r=0,2 \times \sigma_{RR}$;

Durante este capítulo serão descritas as metodologias recorrendo ao resultado de registos típicos de cada grupo, e aos parâmetros calculados para esse registo nas diferentes metodologias. Ainda neste capítulo, e com o intuito de verificar a existência ou não de diferenças significativas entre grupos, aplicou-se o teste não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney, em grupos independentes e o teste não paramétrico Wilcoxon-Signed Rank para os grupos semelhantes (*Doentes Não Administrados* vs *Doentes Administrados*), efetuando as seguintes comparações:

Normal 1 vs **Normal 2**, para caracterizar os efeitos da idade na VFC;

Normal 2 vs **Doentes Não Administrados**, para caracterizar os efeitos da doença;

Doentes Não Administrados vs **Doentes Administrados**, para caracterizar os efeitos da medicação;

Normal 2 vs **Doentes Administrados** para caracterizar a medicação, numa perspetiva de reabilitação.

Devido grande dimensão amostral, no final do capítulo podemos observar em tabela os resultados de cada parâmetro para cada grupo de indivíduos.

3.3 Exemplos da aplicação das metodologias abordadas no trabalho em indivíduos Normais e Doentes

Domínio do tempo

Normal

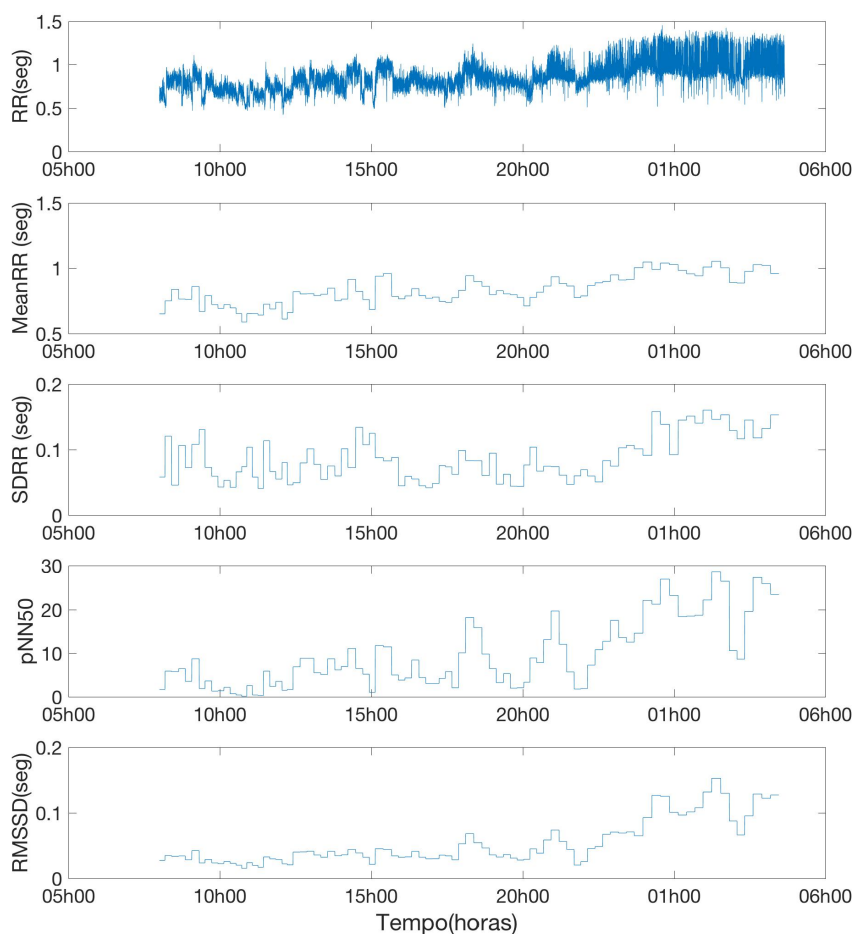


Figura 3.3: Tacograma do indivíduo saudável 162273 e respetiva representação dos parâmetros obtidos através de métodos lineares: *MeanRR*, *SDRR*, *pNN50* e *RMSSD*.

No tacograma apresentado do indivíduo normal, podemos observar que o tamanho dos intervalos RR, por volta das 22h, começa a subir, ou seja, a frequência cardíaca desce, estamos perante o período do sono. Durante esse período (sensivelmente entre as 22h00 até ao final do registo), podemos constatar que todos os parâmetros retirados através de metodologias no domínio do tempo, *MeanRR*, *SDRR*, *pNN50* e *RMSSD* registam valores mais elevados.

Domínio do tempo

Doente

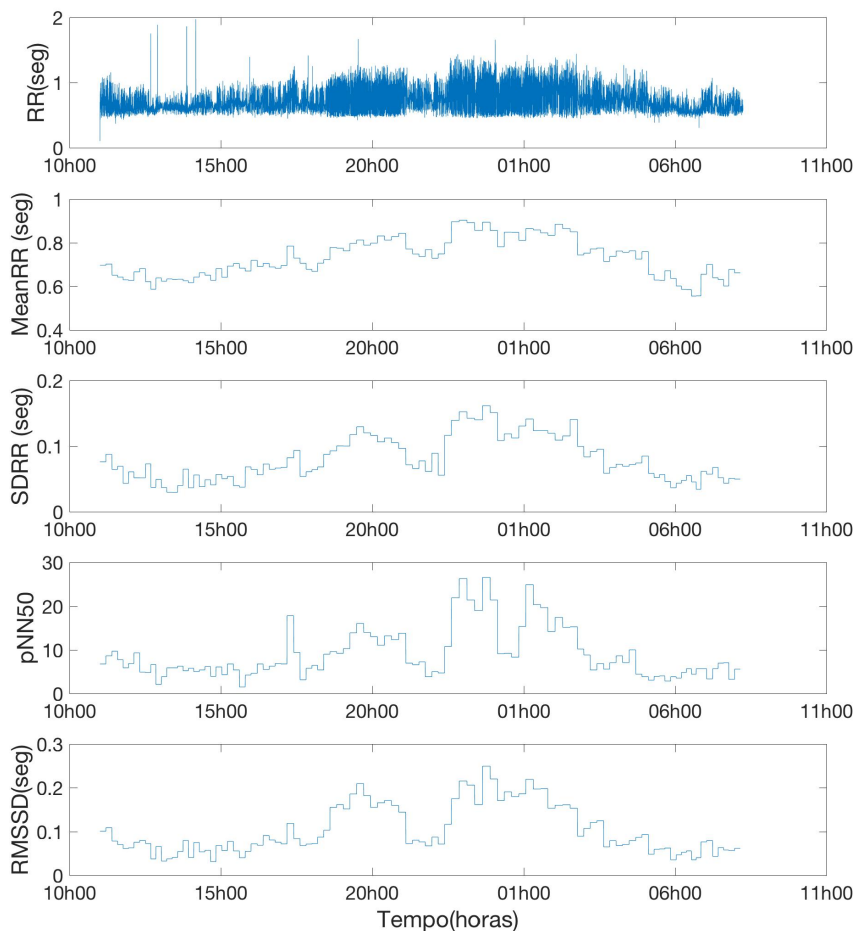


Figura 3.4: Tacograma do indivíduo doente não administrado *e012a* e respetiva representação dos parâmetros obtidos através de métodos lineares: *MeanRR*, *SDRR*, *pNN50* e *RMSSD*.

Tal como aconteceu no indivíduo saudável, representado na figura 3.3, os parâmetros retirados através de metodologias lineares aplicados ao indivíduo doente representado (*e012a*), apresentam valores maiores durante o período do sono.

Metodologia AR e Entropia aproximada

Normal

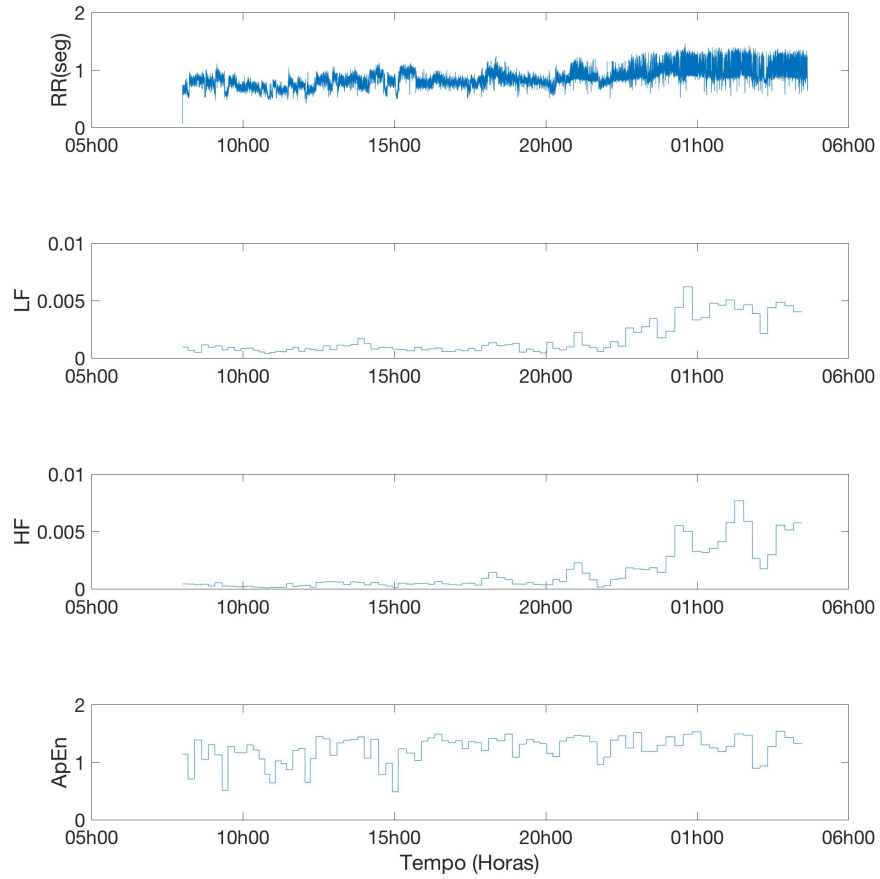


Figura 3.5: Tacograma do indivíduo saudável 162273 e respetiva representação dos parâmetros obtidos através das Metodologias AR e Entropia aproxima: LF , HF e $ApEn$.

Tal como os parâmetros obtidos no domínio do tempo, os parâmetros, no domínio da frequência através da modelação AR(LF e HF) também aumentam durante o período do sono.

Metodologia AR e Entropia aproximada

Doente

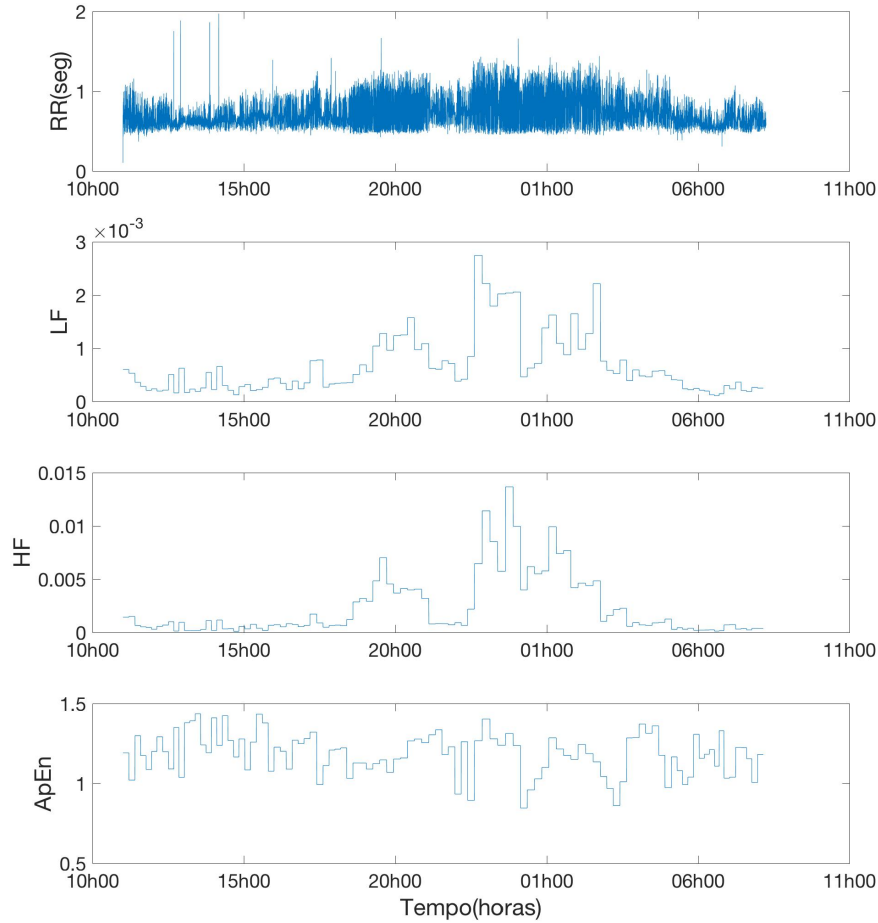


Figura 3.6: Tacograma do indivíduo doente não administrado *e012a* e respetiva representação dos parâmetros obtidos através das Metodologias AR e Entropia aproxima: α_{LF} , α_{HF} e $ApEn$.

Se para os parâmetros retirados dos métodos no domínio do tempo aumentam durante o período do sono em indivíduos que já tenham sofrido de enfarte agudo do miocárdio, o mesmo acontece com altas e baixas frequências obtidas através da modelação AR. Já a entropia aproximada, apesar de não se verificar com tanta evidência, no que diz respeito ao indivíduo *e012a* parece atingir valores mais baixos durante o sono.

DFA

Normal

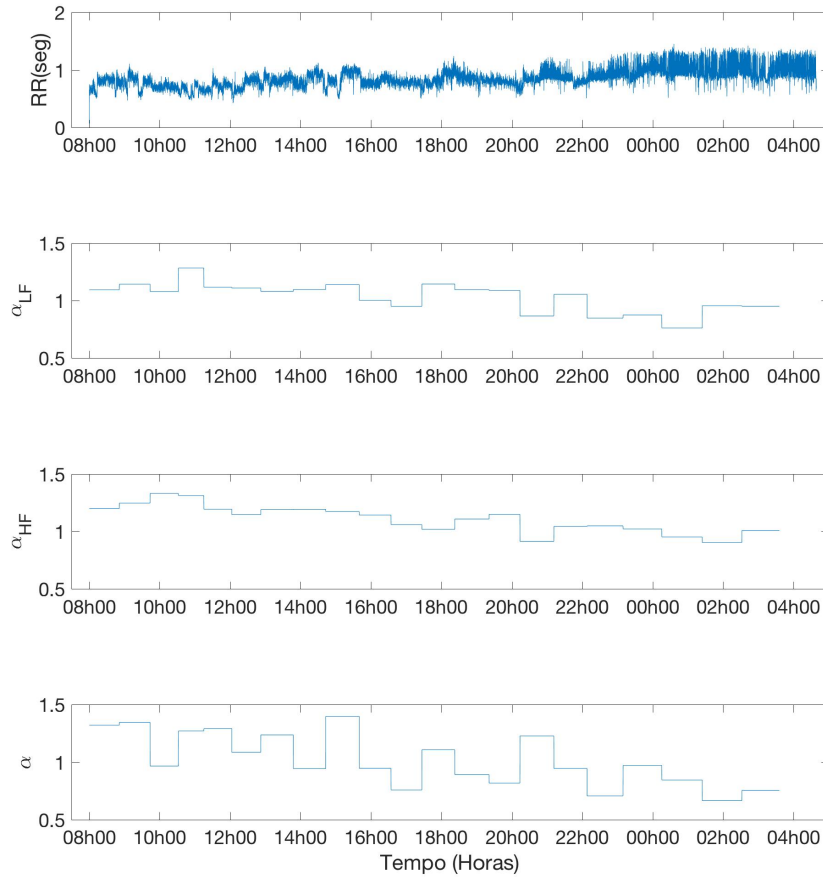


Figura 3.7: Tacograma do indivíduo saudável 162273 e respetiva representação dos parâmetros obtidos através do método DFA: α_{LF} , α_{HF} , α .

Podemos verificar que o parâmetro correspondente à memória longa α tem valores mais baixos no período do sono, o mesmo acontece com os parâmetros α_{LF} e α_{HF}

DFA

Doente

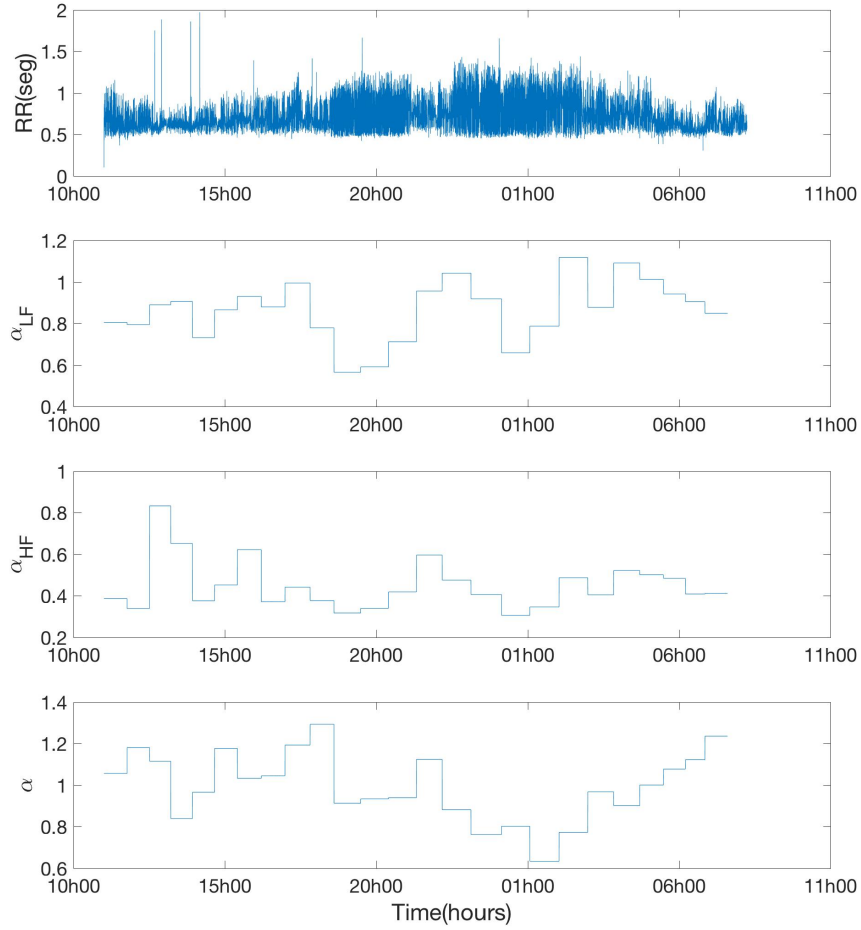


Figura 3.8: Tacograma do indivíduo doente não administrado *e012a* e respetiva representação dos parâmetros obtidos através do método DFA: α_{LF} , α_{HF} , α .

No que diz respeito aos parâmetros obtidos através do método DFA, destaca-se a descida acentuada dos valores do parâmetro associado à memória longa α , durante o período do sono.

3.4 Comparações entre grupos de estudo

Nesta secção serão apresentados e analisados os resultados das metodologias aplicadas no trabalho (*Domínio do tempo, AR, DFA e Entropia Aproximada*), em pares de grupos de particularidades diferentes de forma a caracterizar a VFC. Nas tabelas de resultados estão apresentados os valores da média dos parâmetros bem como o seu desvio padrão. No apêndice, encontram-se diagramas de caixas para o α e $ApEn$, para todos os elementos dos grupos *Normal*, *Doente Não Administrado* e *Doente Administrado*.

Normal 1 vs Normal 2, Efeitos da Idade

Neste sub-secção é feita a comparação entre o grupo dos indivíduos *Normal 1*, com uma média de idade inferior a 35 anos, e o grupo *Normal 2*, com uma média de idades superior a 65 anos. A idade é o principal fator de discriminação entre os dois grupos, já que em ambos os grupos estão apenas presentes indivíduos saudáveis. Com esta comparação, espera-se compreender de que forma é que a idade influencia a VFC e os parâmetros obtidos.

Normal 1 vs Normal 2				
Método	Parâmetro Nº de registos Idade	Normal 1 18 34,33 ± 8,44	Normal 2 12 65,33 ± 3,89	<i>p-value</i>
Dominio do Tempo	<i>MeanRR (seg)</i>	0,788±0,130	0,798±0,150	0,688
	<i>SDRR (seg)</i>	0,068 ± 0,030	0,059 ± 0,029	0,320
	<i>pNN50 (%)</i>	6,723 ± 6,914	2,661 ± 3,960	0,006
	<i>RMSSD (seg)</i>	0,039 ± 0,026	0,032± 0,019	0,280
AR	<i>HF(mseg²)</i>	916,279 ± 1646,3	334,766 ± 523,926	0,006
	<i>LF(mseg²)</i>	1383,3 ± 1080,1	788,666± 1071,8	0,004
DFA	α	0,965 ± 0,056	1,067± 0,059	<0,001
	α_{HF}	1,240 ± 0,159	1,130± 0,183	0,212
	α_{LF}	0,996 ± 0,100	1,110 ± 0,063	0,004
Entropia	<i>ApEn</i>	1,214 ± 0,214	1,088 ± 0,274	0,001

Tabela 3.2: Comparação de resultados entre o grupo Normal 1 e Normal 2

Na figura 3.9 estão representados os resultados na forma de diagrama de caixas entre os grupos Normal 1 e Normal 2.

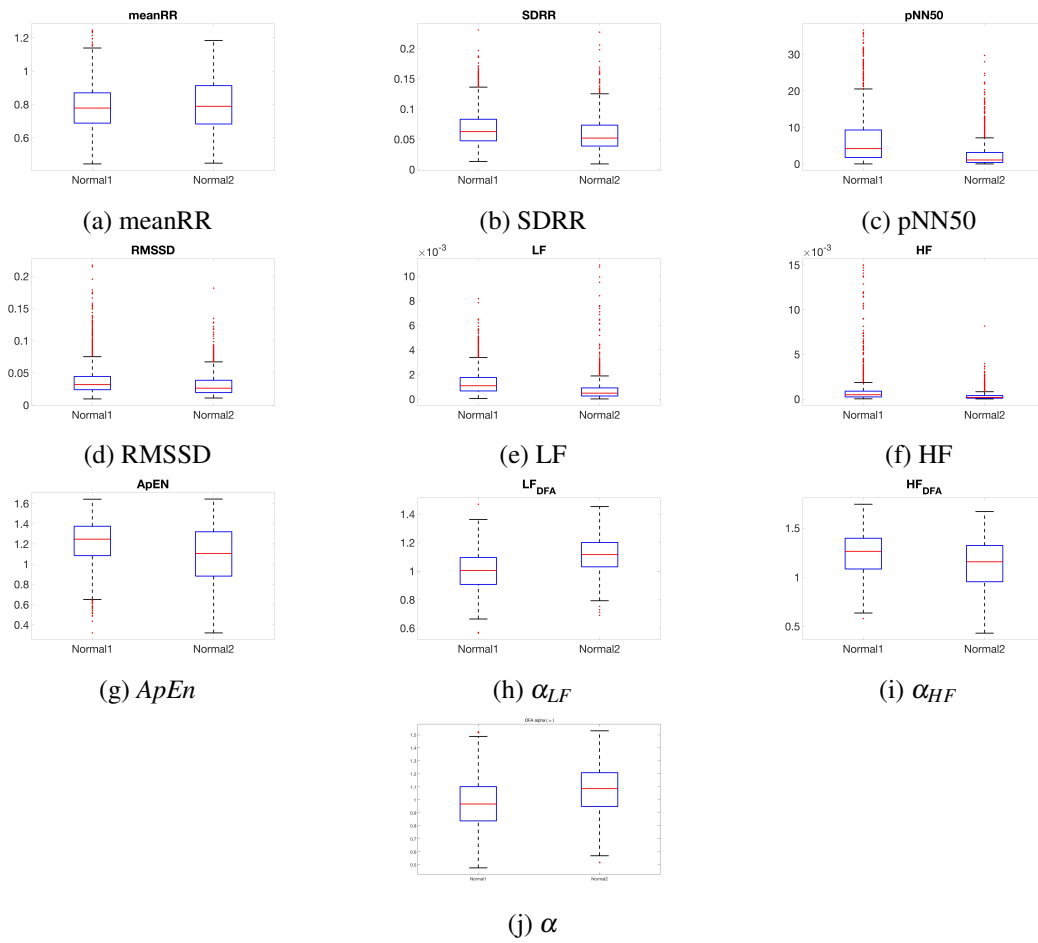


Figura 3.9: Normal 1 vs Normal 2

Domínio do tempo

Nos parâmetros obtidos por metodologias no domínio do tempo, destaca-se a $pNN50$ como parâmetro de caracterização da VFC face à idade. Podemos constatar que a $pNN50$ tende a diminuir com a idade.

Modelação AR

Em relação aos parâmetros estimados através da modelação AR, o grupo de indivíduos mais idosos, *Normal 2*, apresenta valores claramente mais baixos do que o grupo *Normal 1* quer para as altas frequências (HF), quer para as baixas frequências (LF).

Entropia Aproximada

Constata-se que a entropia tem valores mais baixos para o grupo de idosos. Indo de encontro ao observado na literatura [[VSH⁺15](#)].

DFA

Nos parâmetros obtidos pela aplicação do método DFA podemos observar que: para α_{LF} e para α o grupo *Normal* caracterizado por ter uma idade inferior ao do grupo *Normal 2*, obteve valores inferiores. O mesmo resultado foi obtido por *Struzik et al.* [[SHSY06](#)].

Parâmetros estatisticamente admissíveis: $pNN50$, LF , HF , $ApEn$, α_{LF} e α .

Normal 2 vs Doentes Não Administrados, Efeitos da Doença

Neste sub-secção é feita a comparação entre o grupo *Normal 2*, e o grupo de *Doentes Não Administrado*. A idade média de ambos os grupos é semelhante, sendo a presença da doença (historial de enfarte do miocárdio) o principal fator de discriminação entre os dois grupos. Com esta comparação, espera-se compreender de que forma é VFC de um indivíduo com historial de doença se comporta em relação a um individuo saudável com aproximadamente a mesma idade.

Normal 2 vs Doentes Não Administrados				
Método	Parâmetro	Normal 2	Doentes Não Administrados	<i>p-value</i>
	Nº de registos	12	30	
	Idade	65,33 ± 3,89	61,3 ± 10,89	
Domínio do tempo	<i>MeanRR</i> (seg)	0,798±0,150	0,776 ± 0,164	0,856
	<i>pNN50</i> (%)	2,661 ± 3,960	5,549 ± 66,443	0,271
	<i>SDRR</i> (seg)	0,059 ± 0,029	0,064 ± 0,042	0,033
	<i>RMSSD</i> (seg)	0,032± 0,019	0,075 ± 0,064	0,922
AR	<i>HF</i> (<i>mseg</i> ²)	334,766 ± 523,926	1557,7 ± 3189,8	0,852
	<i>LF</i> (<i>mseg</i> ²)	788,666± 1071,8	591,029±931,947	0,001
DFA	α	1,067± 0,059	1,008± 0,111	0,549
	α_{HF}	1,130± 0,183	0,592± 0,215	0,001
	α_{LF}	1,110 ± 0,063	0,857 ± 0,204	0,310
Entropia	<i>ApEn</i>	1,088 ± 0,274	1,020 ± 0,294	0,068

Tabela 3.3: Comparação de resultados entre o grupo Normal 2 e o grupo de Doentes Não Administrados

Na figura 3.10 estão representados os resultados na forma de diagrama de caixas entre os grupos Normal 2 e Doentes Não Administrados.

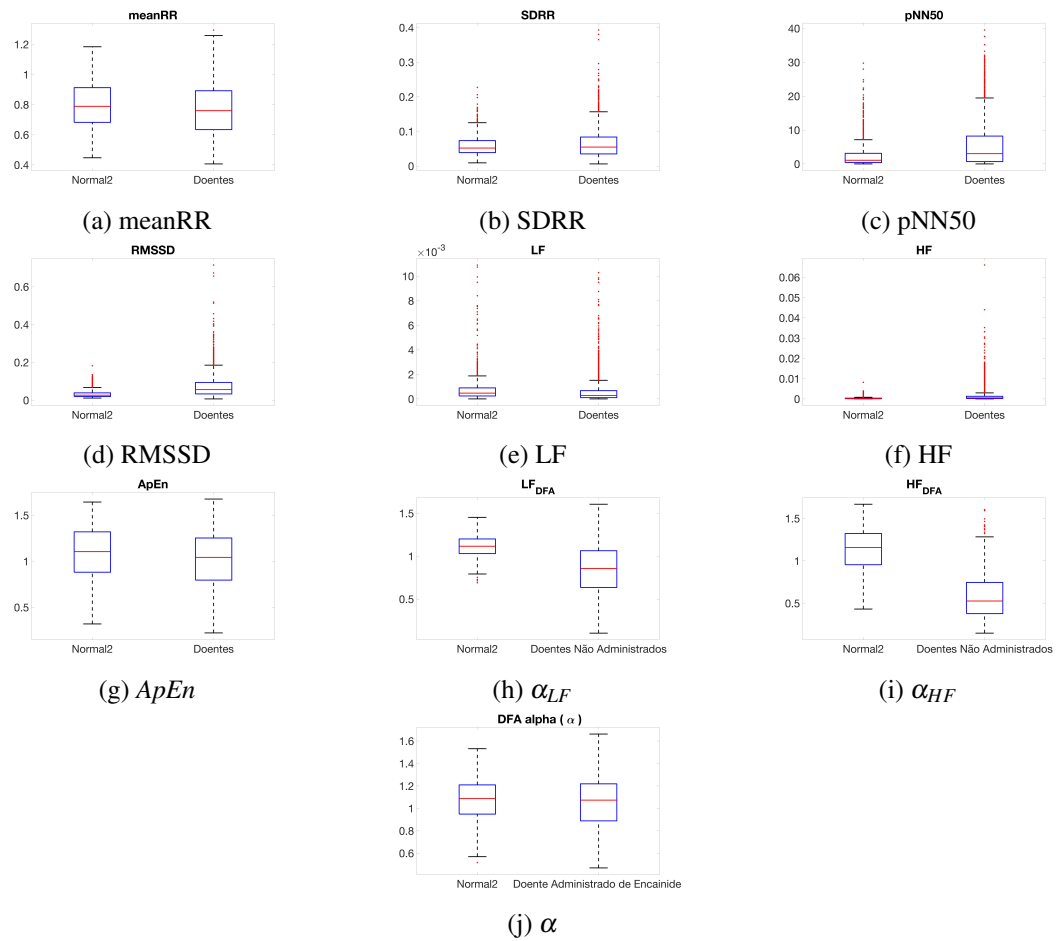


Figura 3.10: Normal 2 vs Doentes Não Administrados

Domínio do tempo

Nos parâmetros obtidos por metodologias no domínio do tempo o grupo de indivíduos *Doentes Não Administrados*, apresenta valores superiores nos parâmetros: *RMSSD*, *pNN50* e *SDRR*.

Modelação AR

Em relação aos parâmetros estimados através da modelação AR, o grupo *Normal 2* apresenta valores claramente mais baixos do que o grupo *Doentes Não Administrados* nas altas frequências (HF), nas baixas frequências (LF), acontece o inverso.

Destaca-se o parâmetro *LF* como parâmetro de caracterização em relação a um indivíduo doente e a um saudável, pois para além de ser rejeitada a hipótese nula quanto a este parâmetro no teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, os valores entre os dois grupos são claramente distintos.

DFA

Nos parâmetros obtidos pela aplicação do método DFA podemos observar que o grupo *Normal 2* obteve valores superior ao grupo de *Doentes Não Administrados* em todos os parâmetros obtidos: α_{HF} , α_{LF} e α , destacando-se com clara evidência α_{HF} .

Entropia Aproximada

O grupo *Normal 2* obteve uma entropia aproximada superior à obtida pelo grupo de indivíduos Doentes.

Parâmetros estatisticamente admissíveis: *SDRR*, *LF*, α_{LF} e α_{HF} .

Doentes Não Administrados vs Doentes Administrados, Efeitos da Medicação

Neste sub-seccção é feita a comparação entre o grupo de *Doentes Não Administrados*, e o grupo de *Doentes Administrado* . A única diferença entre os dois grupo é administração de *Encainide*, visto que os registos de um e de outro grupo pertencem ao mesmo indivíduo. Com esta comparação, espera-se compreender de que forma presença de *Encainide* num indivíduo doente faz varia a VFC do individuo, percebendo até que ponto o indivíduos administrados dão sinal de melhorias.

Doentes Não Administrados vs Doentes Administrados				
Método	Parâmetro	Doentes Não Administrados	Doentes Administrados	<i>p-value</i>
	Nº de registos	30	30	
	Idade	61,3 ± 10,89	61,3 ± 10,89	
Domínio do tempo	<i>MeanRR (seg)</i>	0,776 ± 0,164	0,799 ± 0,167	0,800
	<i>pNN50 (%)</i>	5,549 ± 6,443	2,893 ± 6,601	< 0,001
	<i>SDRR (seg)</i>	0,064 ± 0,042	0,046 ± 0,037	< 0,001
	<i>RMSSD (seg)</i>	0,075± 0,064	0,038± 0,043	< 0,001
AR	<i>HF(mseg²)</i>	1557,7 ± 3189,8	428,412 ± 995,033	< 0,001
	<i>LF(mseg²)</i>	591,029±931,947	348,378±643,881	0,007
DFA	α	1,008± 0,111	1,058±0,085	0,004
	α_{HF}	0,592± 0,215	0,830 ± 0,233	< 0,001
	α_{LF}	0,857 ± 0,204	1,037 ± 0,198	< 0,001
Entropia	<i>ApEn</i>	1,020 ± 0,294	1,161± 0,288	< 0,001

Tabela 3.4: Comparação de resultados entre o grupo de Doentes Não Administrados e de Doentes Administrados

Na figura ?? estão representados os resultados na forma de diagrama de caixas entre os grupos de Doentes Administrados e de Doentes Não Administrados.

Aplicação das Metodologias

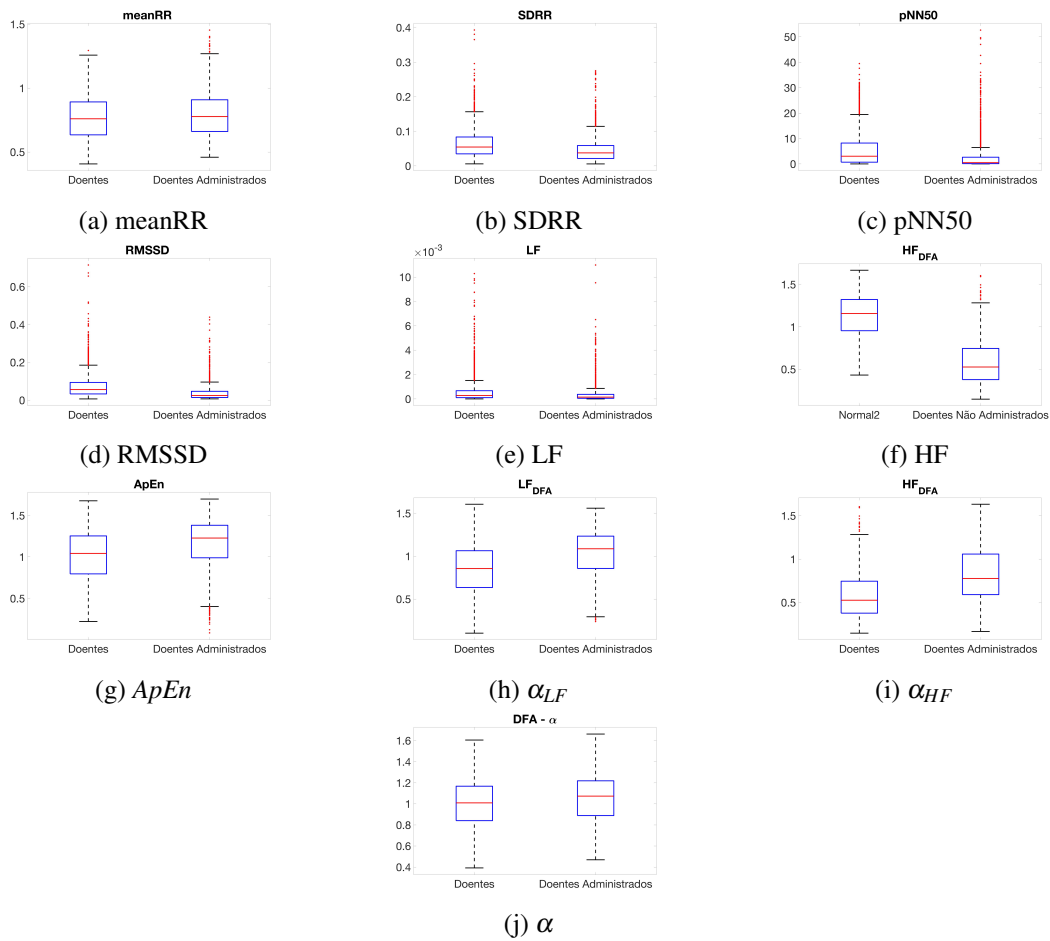


Figura 3.11: Doentes Administrados vs Doentes Não Administrados

Domínio do tempo

Nos parâmetros obtidos por metodologias no domínio do tempo o grupo de indivíduos *Doentes Não Administrados*, apresenta valores superiores nos parâmetros: *RMSSD*, *pNN50* e *SDRR*.

Modelação AR

Em relação aos parâmetros estimados através da modelação AR, o grupo de doentes medicados apresenta valores claramente mais baixos do que o grupo *Doentes Não Administrados*, especialmente nas altas frequências (HF).

Destaca-se o parâmetro *HF* como parâmetro de caracterização em relação a um indivíduo doente e a um saudável, pois para além obter um valor inferior a 5% no teste de Wilcoxon Signed Rank, os valores entre os dois grupos são claramente distintos.

DFA

Nos parâmetros obtidos pela aplicação do método DFA podemos observar que o grupo de *Doentes Administrados* obteve valores superior ao grupo de *Doentes Não Administrados* em todos os parâmetros obtidos: α_{HF} , α_{LF} e α , destacando-se com evidência α_{HF} e α_{LF} .

Entropia Aproximada

Conclui-se que a entropia aproximada tem valores superior para os pacientes administrados de *Encainide*

Parâmetros estatisticamente admissíveis: *pNN50*, *SDRR*, *RMSSD*, *HF*, *LF*, α , α_{LF} e α_{HF} , ApEn.

Normal 2 vs Doentes Administrados, Efeitos da Doença (reabilitação)

Neste sub-seção é feita a comparação entre o grupo *Normal 2*, e o grupo de *Doentes Administrados*. Com esta comparação espera se compreender até que ponto a administração de *Encainide* aproximou as características de um indivíduo doente a um indivíduo saudável.

Normal 2 vs Doentes Administrados				
Método	Parâmetro	Normal 2	Doentes Administrados	<i>p-value</i>
	Nº de registos	12	30	
	Idade	65,33 ± 3,89	61,3 ± 10,89	
Domínio do tempo	<i>MeanRR</i> (seg)	0,798±0,150	0,799 ± 0,167	0,922
	<i>pNN50</i> (%)	2,661 ± 3,960	2,893 ± 6,601	0,057
	<i>SDRR</i> (seg)	0,059 ± 0,029	0,046 ± 0,037	0,626
	<i>RMSSD</i> (seg)	0,032± 0,019	0,038 ± 0,043	<0,001
AR	<i>HF</i> (<i>mseg</i> ²)	334,766 ± 523,926	428,412 ± 5995,033	0,002
	<i>LF</i> (<i>mseg</i> ²)	788,666± 1071,8	348,378 ± 643,881	0,140
DFA	α	1,067± 0,059	1,058 ± 0,085	0,068
	α_{HF}	1,130± 0,183	0,830± 0,233	< 0,001
	α_{LF}	1,110 ± 0,063	1,037 ± 0,198	< 0,004
Entropia	<i>ApEn</i>	1,088 ± 0,274	1,161 ± 0,88	0,411

Tabela 3.5: Comparação de resultados entre o grupo Normal 2 e o grupo de Doentes Administrados

Domínio do tempo

Nos parâmetros obtidos por metodologias no domínio do tempo ambos os grupos têm resultados semelhantes.

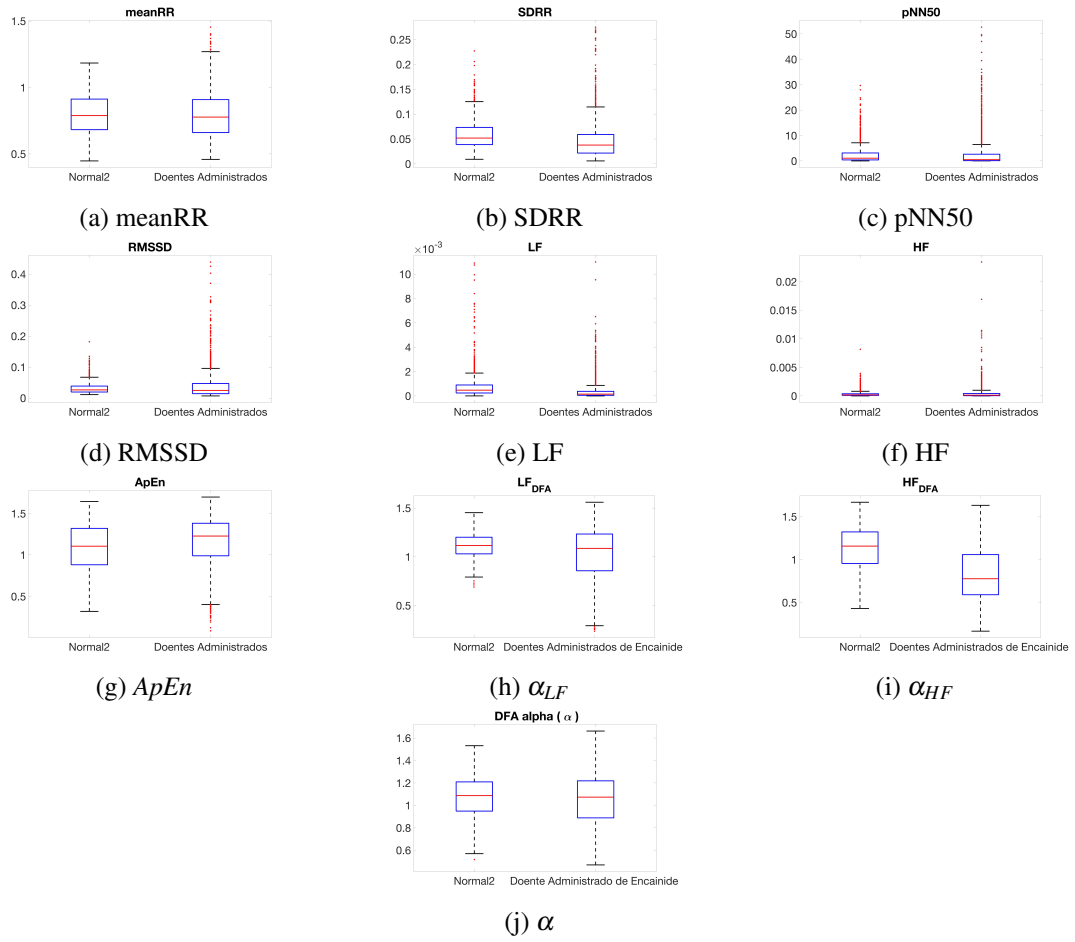
Modelação AR

Em relação aos parâmetros estimados através da modelação AR, o grupo de doentes medicados apresenta valores mais baixos do que o grupo *Normal 2*, nas baixas frequências (LF), o inverso acontece nas altas frequências (HF).

DFA

Nos parâmetros obtidos pela aplicação do método DFA podemos observar que o grupo de *Doentes Administrados* obteve valores inferiores ao grupo *Normal 2* nos parâmetros obtidos: α_{HF} , α_{LF} , já o parametro de estimação da memória longa, α , apresenta valores semelhantes para ambos. .

Aplicação das Metodologias



Entropia Aproximada

Conclui-se que a entropia aproximada tem valores superior para os pacientes administrados de *Encainide*.

Parâmetros estatisticamente admissíveis: $RMSSD$, HF , α_{LF} e α_{HF} .

3.5 Resultados Globais

Domínio do Tempo

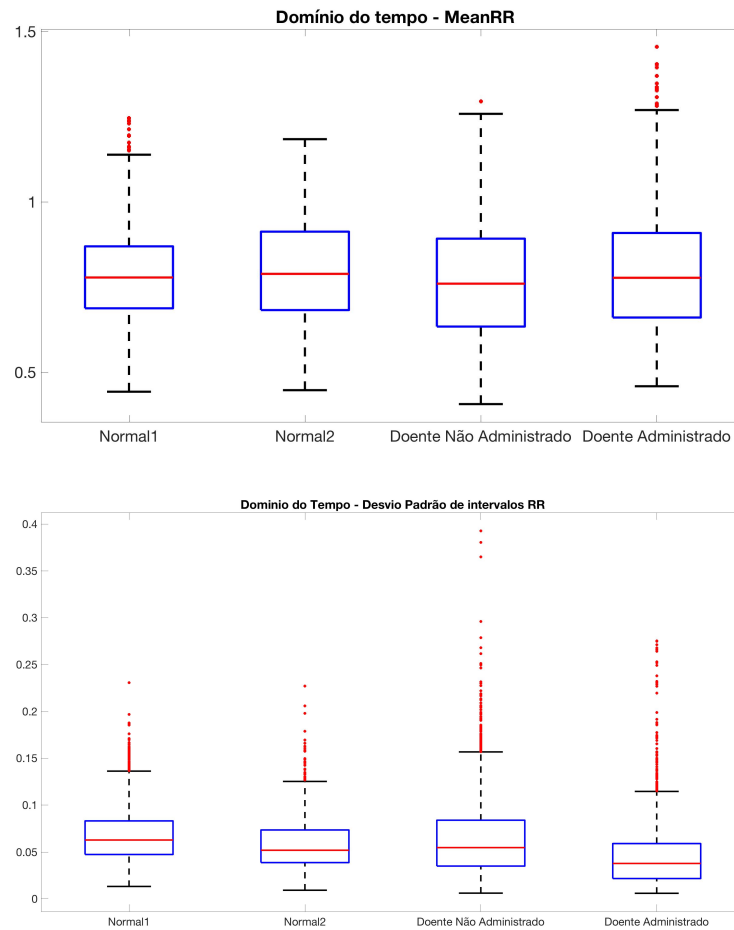


Figura 3.13: Diagrama de caixas: MeanRR e SDRR.

Domínio do Tempo

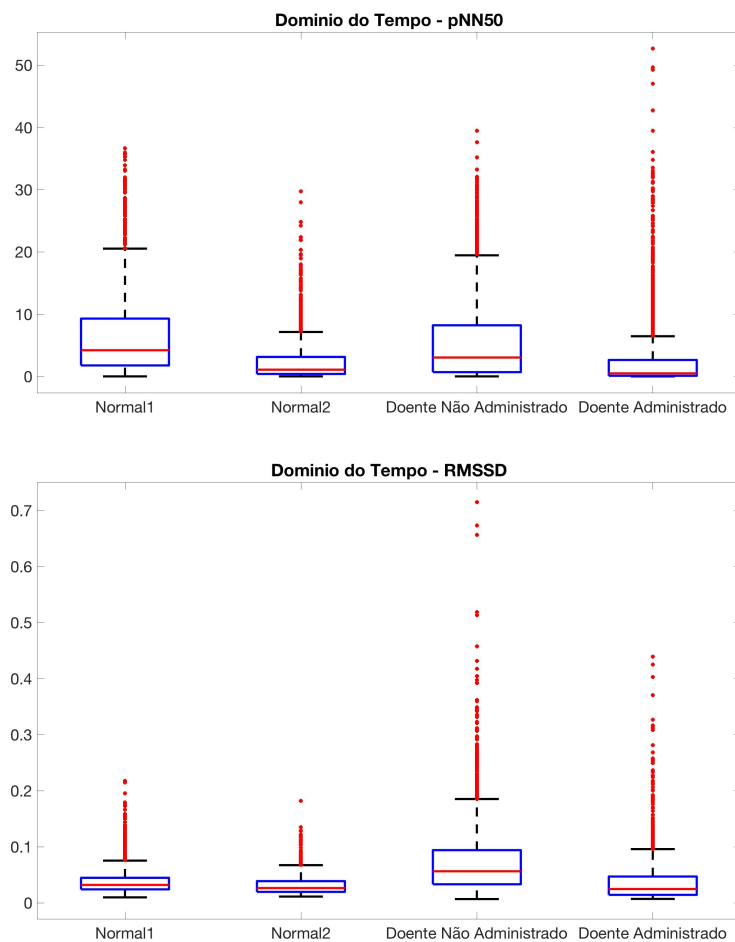


Figura 3.14: Diagrama de caixas: pNN50 e RMSSD.

As médias dos intervalos RR de todos os grupos são muito semelhantes. Nos grupos *Normal 1* e *Doentes Não Administrados* o *pNN50* regista valores mais elevados do que nos restantes grupos. De destacar ainda a semelhança nos valores estatísticos entre o grupo *Normal 2* e *Doentes Administrados*.

Modelação AR e Entropia Aproximada

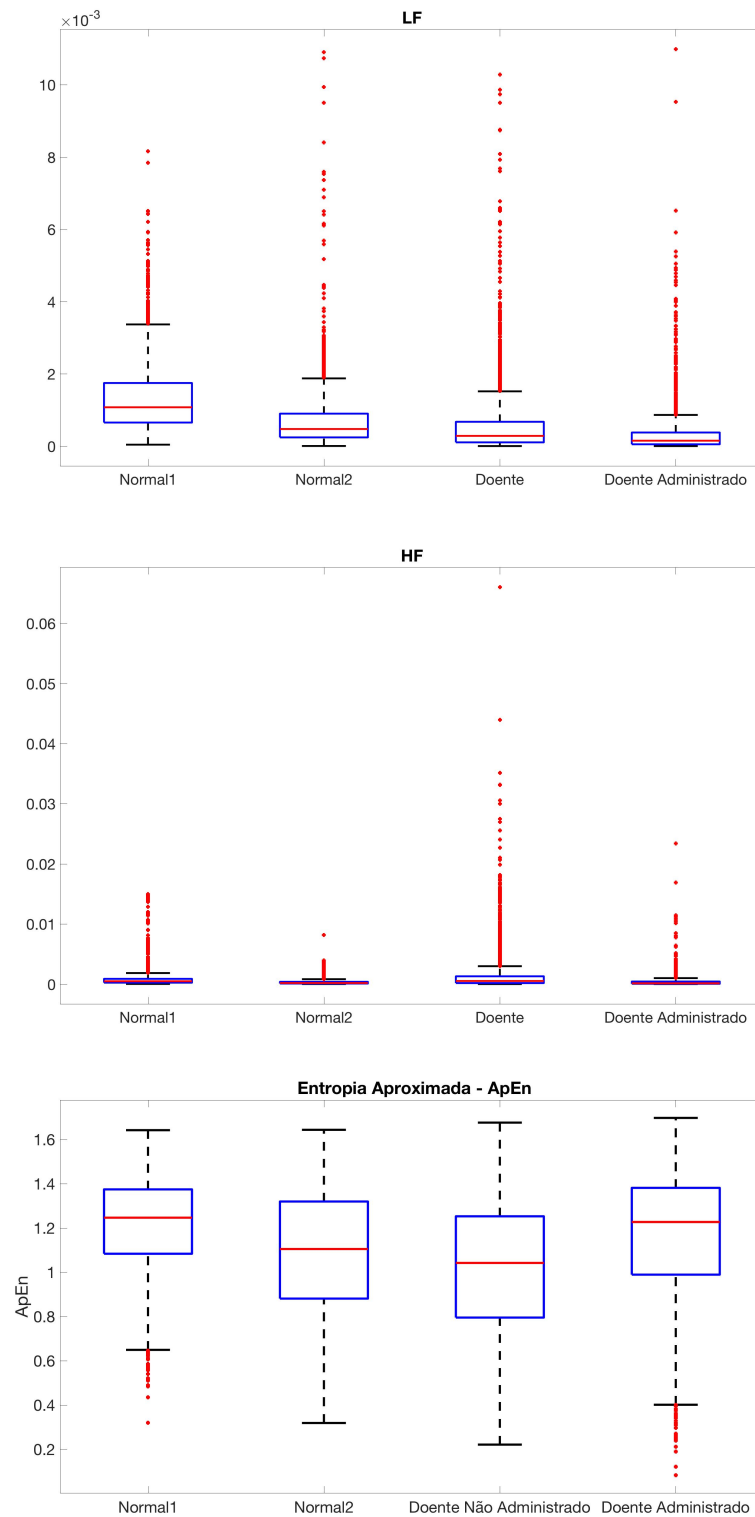


Figura 3.15: Diagrama de caixas : Parâmetros LF , HF , (ApEn).

O grupo de indivíduos mais jovens e saudáveis, apresenta uma entropia juntamente com o grupo dos *Doentes Administrados* apresenta valores de entropia aproximada superiores aos restantes outros dois grupos. De destacar ainda a clara diferença entre os valores do grupo *Normal 1* em relação aos restantes, apresentando valores superiores na gama das baixas frequências.

DFA

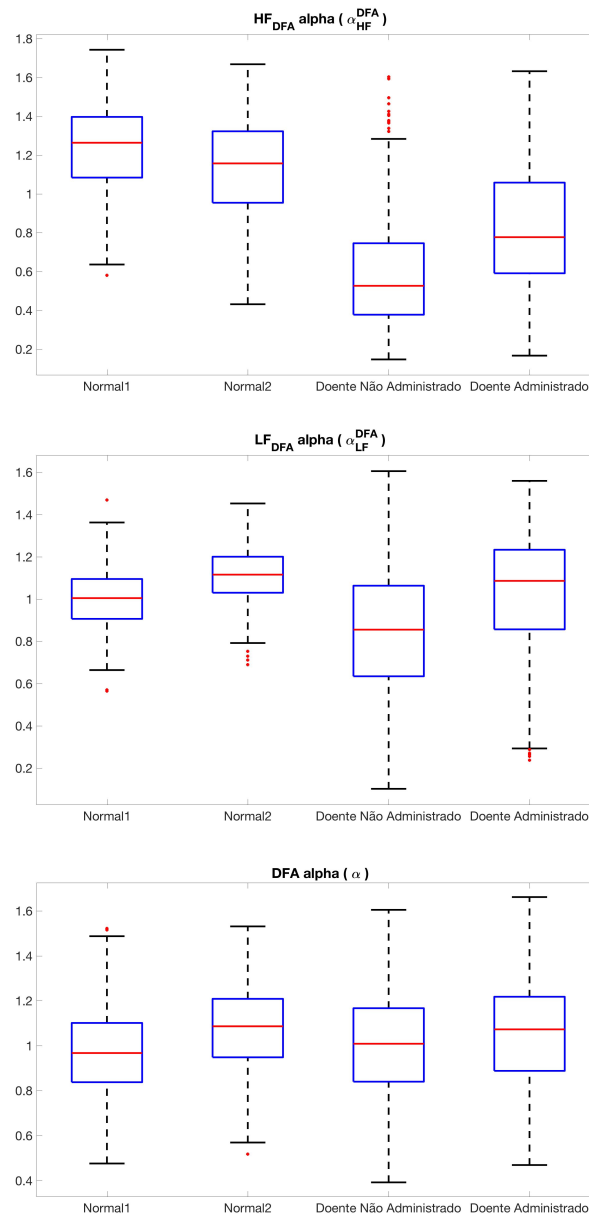


Figura 3.16: Diagrama de caixas: $\alpha, \alpha_{LF}, \alpha_{HF}$.

Aplicação das Metodologias

De destacar os valores de α_{HF} apresentado pelo grupos de *Doentes Não Administrados*, onde apresenta valores muito baixos comparando-os como os outros grupos em estudo. O mesmo acontece no α_{LF} mas com uma diferença mais suave. Quanto ao parâmetro que estima a memória longa, α , é mais elevado no grupo *Normal 2* e no grupo de indivíduos de *Doentes Administrados*.

Capítulo 4

Conclusões e Trabalho Futuro

A aplicação de métodos não lineares, quer no domínio do tempo, quer no domínio da frequência, por si só, é incapaz de caracterizar a VFC através de parâmetros dinâmicos. A carácter não estacionário do ser humano torna o estudo da VFC através dos métodos tradicionais limitado.

Na literatura têm surgido algumas propostas de métodos não lineares, nomeadamente os que foram abordados neste trabalho (DFA e Entropia Aproximada), para descrever a dinâmica associada a fatores com peso na frequência cardíaca. Dentro das 4 comparações efetuadas

Neste trabalho foram aplicadas quer metodologias lineares, quer não lineares a 90 registos de holter de aproximadamente 24h. Foram analisados 12 registos de indivíduos idosos saudáveis, 12 registos de adultos saudáveis, e 60 registos correspondentes a 30 indivíduos doentes. Os 30 indivíduos doentes selecionados sobreviveram a pelo menos um enfarte do miocárdio. Foram feitos 2 registos de holter a cada um desses 30 indivíduos. O primeiro foi feito sem qualquer tipo de administração de medicação. No segundo, os pacientes sob a administração de *Encainide*. Esses registos tiveram no mínimo um espaçamento de um mês entre eles.

Após a análise dos resultados conclui-se que:

- a idade tem um peso significativo na frequência cardíaca, reduzindo significativamente parâmetros como o $pNN50$ e as baixas(LF) e altas(HF) frequências obtidas através da modelação AR.

- indivíduos com um histórico de enfartes apresentam valores muito baixos na estimação das altas frequências α_{DFA} em relação a indivíduos saudáveis.

- a administração de *Encainide* nos indivíduos doentes aproximou, significativamente, os valores de bastantes parâmetros de calculados daquilo que observamos nos indivíduos saudáveis, provocando uma redução drástica nas altas frequências (HF) assim como no $pnn50$.

4.1 Trabalho Futuro

Para trabalho futuro poderá ser aplicado mais metodologias, especialmente não lineares para complementar o estudo realizado. Para além disso poderá ser feito outras distinções nos grupos formados, nomeadamente a distinção entre homens e mulheres, parâmetro não abordado no estudo efetuado. Um projeto com um maior grau de ambição passaria pela informatização de registos de *holter*, a criação de uma base de dados de registos já caracterizados, para uma comparação e uma caracterização mais rápida e mais assertiva de registos por estudar. A ideia passaria por aplicar esse trabalho para o ponto de vista clínico, retirando algum trabalho analítico por parte dos médicos, informatizando um processo de diagnóstico.

Referências

- [BJ07] S.J. Brown e Brown J.A. 2007.
- [CEF⁺07] S. Cerutti, F. Esposti, M. Ferrario, R. Sassi e M. G. Signorini. Long-term invariant parameters obtained from 24-h Holter recordings: A comparison between different analysis techniques. *Chaos*, 17(1), 2007. doi:10.1063/1.2437155.
- [EWA⁺03] J. C. Echeverría, M. S. Woolfson, Crowe J. A., B. R. Hayes-Gill, G. D. H. Croaker e H. Vyas. Interpretation of heart rate variability via detrended fluctuation analysis and alphabeta filter. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 13(2):467–475, jun 2003.
- [GAG⁺] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. Ch. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng e H. E. Stanley.
- [GJ80] C. W. J. Granger e R. Joyeux. An Introduction to Long-Memry Time Series Models and Fractional Differencing. *Journal of Time Series Analysis*, 1(1):15–29, 1980. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-9892.1980.tb00297.x>, doi:10.1111/j.1467-9892.1980.tb00297.x.
- [GP83] P. Grassberger e I. Procaccia. Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal. *Rapid Communications*, 28(4):2591–2593, 1983.
- [LRS⁺07] A. Leite, A. P. Rocha, M. E. Silva, S. Gouveia, J. Carvalho e O. Costa. Long-range dependence in hrv data: Arfima modelling vs detrended fluctuation analysis. *Computers in Cardiology*, 98(34):21–24, 2007.
- [LSR13a] A. Leite, M. E. Silva e A. P. Rocha. Advances in Regression, Survival Analysis, Extreme Values, Markov Processes and Other Statistical Applications. pages 259–267, 2013.
- [LSR13b] A. Leite, M. E. Silva e A. P. Rocha. Enhancing scaling exponents in heart rate by means of fractional integration. *Computing in Cardiology*, 40:433–436, 2013.
- [Org17] World Health Organization, 2017. URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en/.
- [PGE91] S. M. Pincus, I. M. Gladstone e R. A. Ehrenkranz. A regularity statistic for medical data analysis. *Journal of Clinical Monitoring*, 7(4):335–345, 1991. doi:10.1007/BF01619355.
- [PHSG95] C. K. Peng, S. Havlin, H. Eugene Stanley e Ary L. Goldberger. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, 5(1):82–87, 1995.

REFERÊNCIAS

- [Pin91] S. M. Pincus. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Mathematics*, 88(March):2297–2301, 1991. doi:10.1073/pnas.88.6.2297.
- [PKG⁺03] T. Penzel, J. W. Kantelhardt, L. Grote, J. H. Peter e A Bunde. Comparison of de-trended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(10):1143–1151, Oct 2003. doi:10.1109/TBME.2003.817636.
- [PMS⁺99] S. M. Pikkujamsa, T. H. Makikallio, L. B. Sourander, I. J. Raiha, P. Puukka, J. Skytta, C. K. Peng, A. L. Goldberger, H. V. Huikuri e A. L. Goldberger. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence : comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*, 100(4):393–399, Jul 1999.
- [Sha48] C. E. Shannon. A Mathematical Theory of Communication. 27(July 1928):379–423, 1948.
- [SHSY06] Z. R. Struzik, J. Hayano, R Shin Soma, K e Y Yamamoto. Aging of complex heart rate dynamics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(1):89–94, 2006. doi:10.1109/TBME.2005.859801.
- [Tas96] Task Force. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.*, 17(3), 1996.
- [VPH⁺09] L. C. M. Vanderlei, C. M. Pastre, R. A. Hoshi, T. D. de Carvalho e M: F. Godoy. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 24:205 – 217, 06 2009.
- [VSH⁺15] A. Voss, R. Schroeder, A. Heitmann, A. Peters e S. Perz. Short-term heart rate variability - Influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS ONE*, 10(3):1–33, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0118308.

Capítulo 5

Apêndice

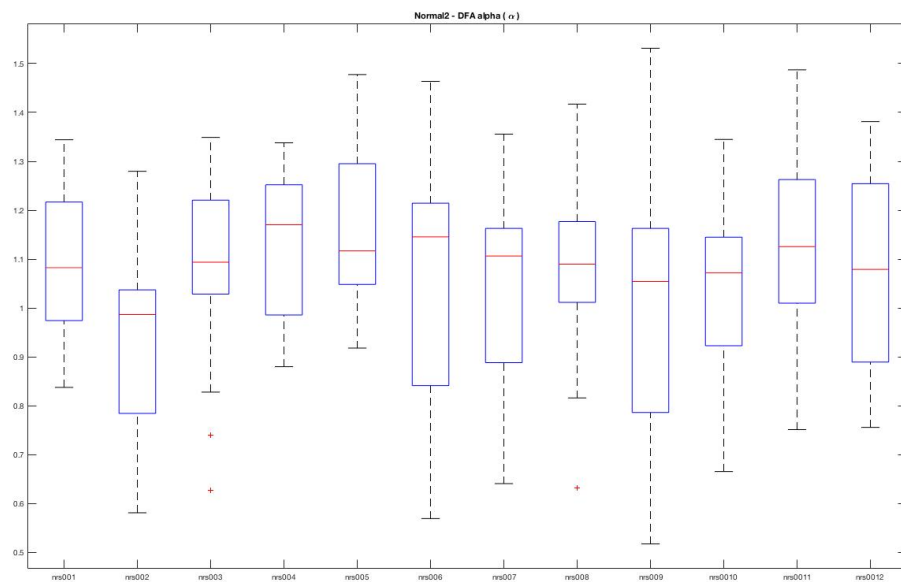


Figura 5.1: Diagrama de caixas: α para o grupo *Normal2*.

Apêndice

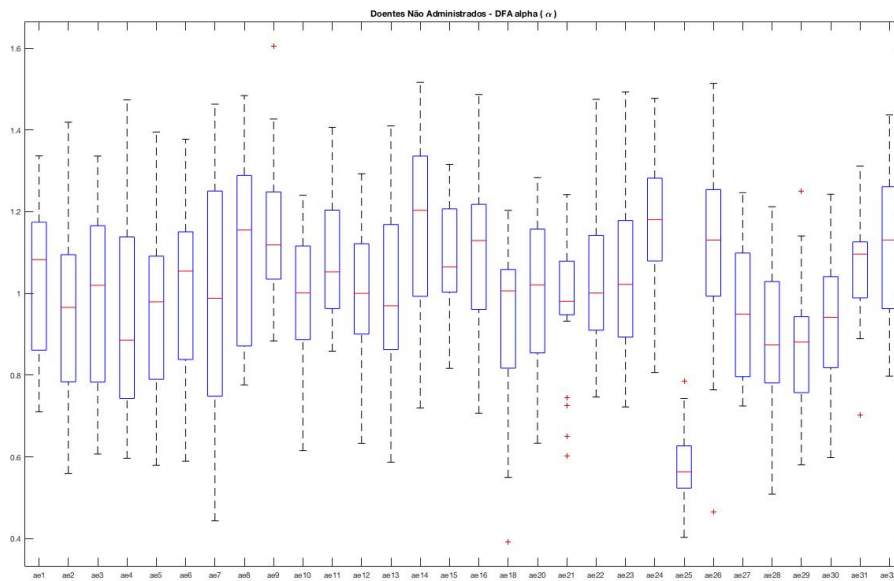


Figura 5.2: Diagrama de caixas: α para o grupo de *Doentes Não Administrados*.

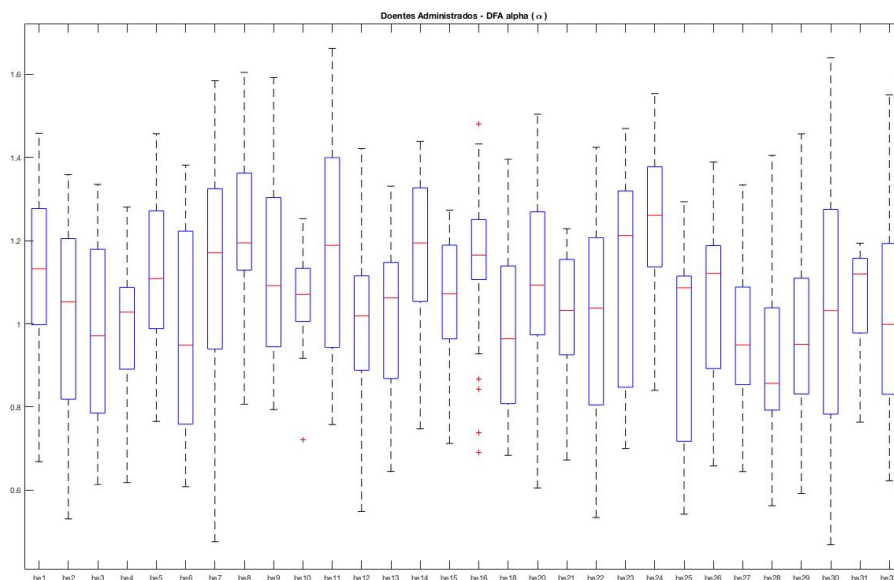


Figura 5.3: Diagrama de caixas: α para o grupo de *Doentes Administrados*.

Apêndice

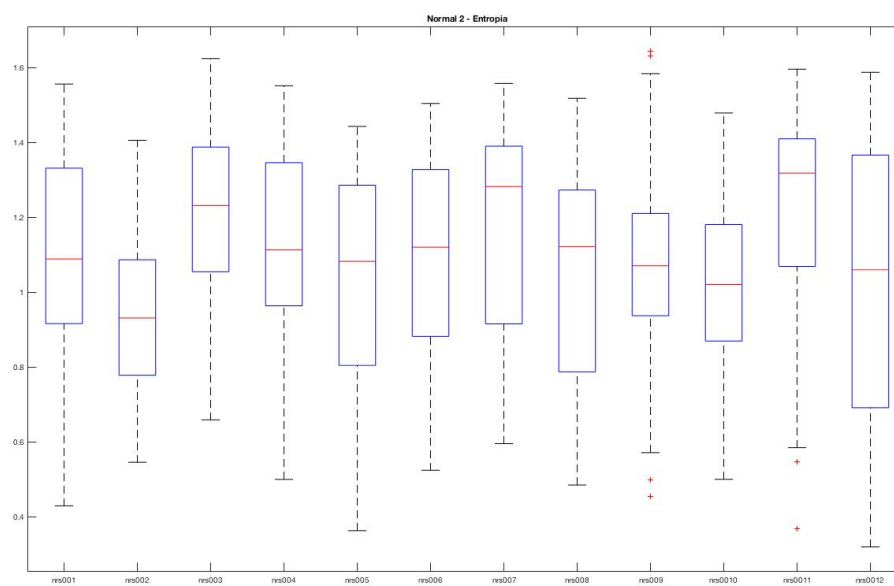


Figura 5.4: Diagrama de caixas: *ApEn* para o grupo *Normal2*.

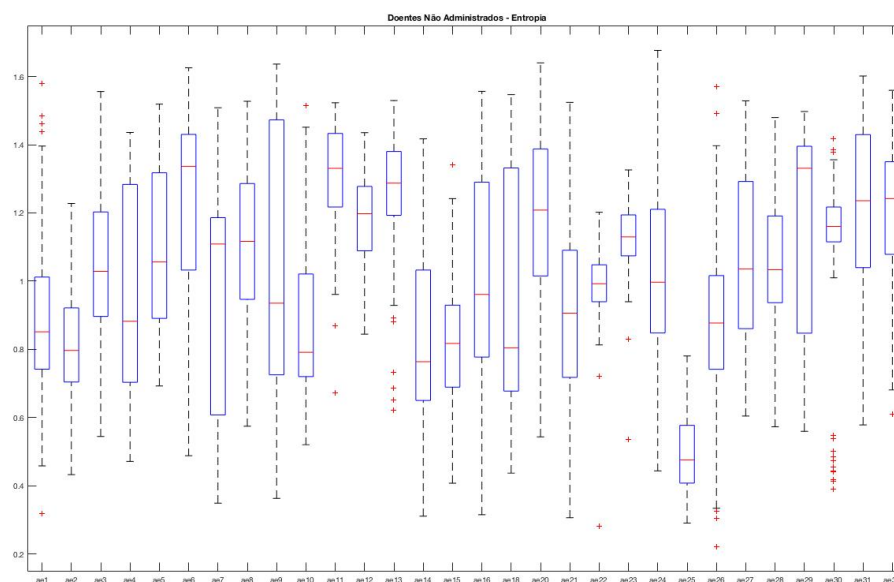


Figura 5.5: Diagrama de caixas: *ApEn* para o grupo de *Doentes Não Administrados*.

Apêndice

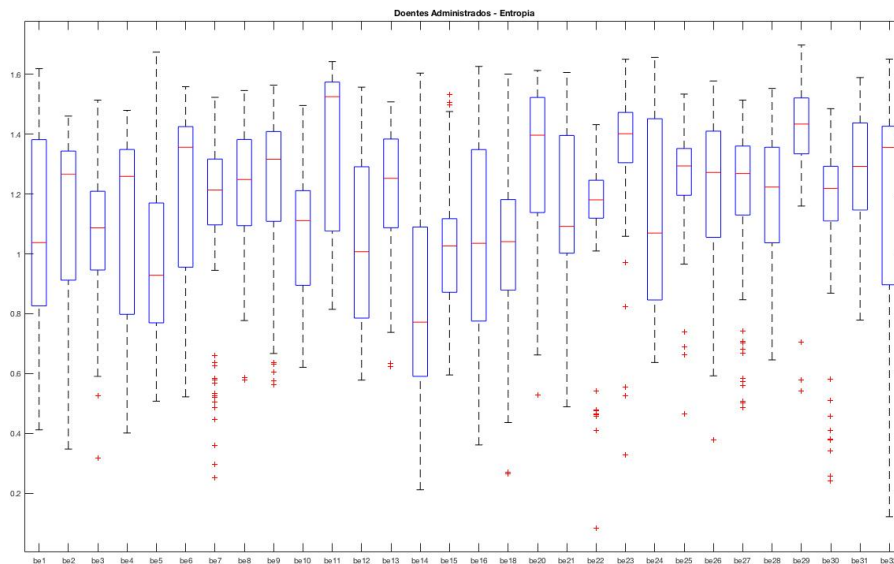


Figura 5.6: Diagrama de caixas: $ApEn$ para o grupo *Doentes Administrados*.